

ZUR LEBERZELLPROLIFERATION
NACH PARTIELLER HEPATEKTOMIE -
AUTORADIOGRAPHISCHE
UNTERSUCHUNGEN
AN DER MAUS

Alfred Voigt

Diss.
München
1905



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554807_0041

AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. M. Eder

ZUR LEBERZELLPROLIFERATION NACH
PARTIELLER HEPATEKTOMIE -
AUTORADIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN
AN DER MAUS

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Alfred Voigt
aus München

München 1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hartmut Rabes

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Max Eder

Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.6.1985

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Rabes für die Themenstellung, Anleitung und Beratung bei dieser Arbeit.

Ausdrücklich möchte ich mich auch bei Frau B. Sickert für die technische Assistenz und Herstellung der histologischen Präparate bedanken.

Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Dr. Mildred Scheel-Stiftung, Deutsche Stiftung für Krebsforschung, durchgeführt.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	EXPERIMENTELLER TEIL	5
2.1	Proliferationskinetik	5
2.1.1	Material und Methode	5
2.1.1.1	Versuchstiere	5
2.1.1.2	Versuchsgruppen	7
2.1.1.3	Partielle Hepatektomie	8
2.1.1.3.1	Vorbemerkungen	8
2.1.1.3.2	Anatomie	10
2.1.1.3.3	Technik	11
2.1.1.3.4	Komplikationen und Letalität	16
2.1.1.3.5	Postoperatives Überleben	22
2.1.1.3.6	Postoperative Gewichtsabnahme	23
2.1.1.4	Resektionsgrad	36
2.1.1.5	Autoradiographie und Erstellen der mikroskopischen Präparate	39
2.1.1.5.1	Pulsmarkierung mit radioaktivem Thymidin	39
2.1.1.5.2	Herstellung der autoradiographischen Präparate	39
2.1.1.6	Auswerten der histologischen Präparate	41

2.1.2	Ergebnisse	43
2.1.3	Besprechung der Ergebnisse	48
2.2	Diurnale Rhythmik	55
2.2.1	Material und Methode	55
2.2.2	Ergebnisse	58
2.2.3	Besprechung der Ergebnisse	63
2.3	Intralobuläre Topik	67
2.3.1	Material und Methode	67
2.3.2	Ergebnisse	68
2.3.3	Besprechung der Ergebnisse	71
3	ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION	73
4	ZUSAMMENFASSUNG	89
5	ANHANG	93
5.1	Anhang 1: Ergebnistabellen	93
5.1.1	Hauptversuch	93
5.1.2	Lebergewichte	99
5.1.3	Körpergewichtsschwankungen	101
5.2	Anhang 2: Literaturbetrachtung	103
5.2.1	Vergleichende Aufstellung einiger Arbeiten	103
5.2.2	Weitere Literaturstellen	124
6	LITERATURVERZEICHNIS	127

ABKÜRZUNGEN

a	=	Jahr(e)
d	=	Tag(e)
f	=	weiblich
g	=	Gramm
G ₀ ,G ₁ ,S,G ₂ ,M	=	Zellzyklusphasen
h	=	Stunde(n)
HA	=	HIGGINS und ANDERSON 1931
HE	=	Hämatoxylin-Eosin
³ H-TdR	=	tritiummarkiertes Thymidin
KG	=	Körpergewicht
kg	=	Kilogramm
m	=	männlich
MI	=	Markierungsindex
min	=	Minute(n)
MitI	=	Mitoseindex
mon	=	Monat(e)
MW	=	Mittelwert
Op	=	Operation
PF	=	Portalfeld
pH	=	partielle Hepatektomie
p.o.	=	post operationem
SD	=	Standardabweichung
sec	=	Sekunde(n)
t	=	Zeit
t _c	=	Dauer des gesamten Zellzyklus
w	=	Woche(n)
ZV	=	Ast der Vena hepatica

1 EINLEITUNG

Bereits im Altertum wußte man um die Regenerationsfähigkeit der Leber auf einen entsprechenden Reiz hin (MANI 1959; MANI 1967); experimentelle Studien wurden in neuerer Zeit erstmals 1680 von ZAMBECARRI angestellt (zitiert nach v. PODWYSSOZKI 1886; MANI 1959) und zwar an Hunden; MÜLLER (zitiert nach PONFICK 1889) führte um 1840 Leberresektionen an Fröschen durch. GLUCK (1883), GRIFFINI (1884, zitiert nach v. PODWYSSOZKI 1886) und CORONA (1884, ebenfalls zitiert nach v. PODWYSSOZKI, 1886) untersuchten die Regenerationsvorgänge erstmals nach planmäßigen partiellen Hepatektomien, v. PODWYSSOZKI (1886) und CANALIS (1885 bzw. 1886, zitiert nach v. PODWYSSOZKI, 1886, und nach v. MEISTER, 1894) erkannten, daß die Proliferation der Leber im Wesentlichen auf der Proliferation ihrer Hepatozyten beruht, PONFICK (1889) unternahm - teilweise wiederholte - Teilhepatektomien unterschiedlichen Ausmaßes bis hin zur subtotalen Hepatektomie mit dem Ergebnis, daß eine 3/4-Resektion der Leber und ihre volumenmäßige Wiederzunahme auf die Ausgangsgröße möglich ist und v. MEISTER (1894) bestätigte diese Beobachtungen nicht nur für das Kaninchen, sondern auch für den Hund und die Ratte.

Nachdem FISHBACK (1929) die genaue Operationsmethode bei der Teilhepatektomie des Hundes beschrieben hatte, taten dies HIGGINS und ANDERSON (1931) für die Ratte. YOKOYAMA et al. beschrieben 1953 erstmals die partielle Hepatektomie an der Maus.

Seither wurde die regenerierende Tierleber häufig als ein Modell für ein rasch wachsendes Gewebe benutzt (BUCHER 1963, 1967 (a), 1967 (b); LEDUC 1964; ALTMANN 1966; STÖCKER 1966; FABRIKANT 1968; RABES 1976, 1978, und viele andere Arbeiten), um den Zellzyklusablauf zu erforschen und diesen mit unterschiedlichsten Experimenten zu ganz bestimmten Zeitpunkten verschiedensten Einflüssen, beispielsweise von Cancergenen oder Zytostatika, auszusetzen (u.a. RABES 1979). Konnte zunächst lediglich die Zahl der Mitosen als ein Maß für die Quantität von Zellteilungsvorgängen benutzt werden (z.B. BULLOUGH 1965), so gelingt es seit Einführung des Quastler-Sherman-Verfahrens (QUASTLER und SHERMAN 1959) und seiner Modifikationen, der DNA-Synthesephase und weiteren Abschnitten des Zellzyklus besondere Beachtung zu schenken (OEHLERT et al. 1962; GRISHAM 1962; BUCHER und SWAFIELD 1964), sowohl hinsichtlich ihrem zeitlichen Ablauf (RABES et al. 1972) als auch ihrer intralobulären

Heterogenität (RABES und TUCZEK 1967, 1970; RABES et al. 1976). Wegen des vermuteten Zusammenhangs zwischen der Veränderung der DNA und der Tumorinitiation z.B. durch Cancerogene (RABES 1979) können diese Untersuchungen von großer Bedeutung sein.

Das bevorzugte Versuchstier für die meisten dieser Untersuchungen ist die Ratte. Mit dem zunehmenden Interesse an genetischen Eigenschaften der Versuchstiere (siehe z.B. RABES et al. 1982) wird als Versuchsmodell die regenerierende Mäuseleber häufiger verwendet. An diesem Modell wurden bisher zahlreiche Versuche durchgeführt, wobei eine Regeneration durch chemische (z.B. CCl_4 (SCHULTZE et al. 1973 a, 1973 b; GERHARD et al. 1973; MAURER et al. 1973; ENGELHARDT et al. 1976; POUND und MCGUIRE 1978; LAZAREVA 1980; FAKTOR und URYVAEVA 1980; CARLSSON et al. 1981; weitere Literatur Anhang 2), Chloroform (LEDUC 1964) und Allylformiat (RABES et al. 1968) seien als Lebernekrosen verursachende Pharmaka genannt), biochemische (i.e. diätetische (LEDUC 1964)), humorale (BULLOUGH 1965; RABES 1967), pathophysiologische oder operative (Zusammenfassung in: Hepatotropic Factors, ELSEVIER 1978) Eingriffe induziert wurde.

Trotz einiger Arbeiten (siehe Anhang 2), die sich mit der Leberzellregeneration der Maus nach Teilhepatektomie befassen oder die die Auswirkungen verschiedenster Einflüsse auf die Regenerationsvorgänge nach Teilhepatektomie beschreiben, finden sich im Gegensatz zu solchen bei der Ratte (STÜCKER 1966; TUCZEK 1970; RABES et al. 1972; WIRSCHING 1974; LESCH und REUTTER (Hrsg.) 1973; RABES 1976) keine Untersuchungen, die an einem großen Tierkollektiv den zeitlichen Ablauf der Regeneration auch unter Berücksichtigung der diurnalen Rhythmik und unter Angabe der postoperativen Mortalität (und Gewichtsabnahme) sowie des Grades der Resektion behandeln.

Um künftige Versuche unter möglichst standardisierten Bedingungen durchführen zu können, soll es also Aufgabe dieser Arbeit sein, genaue Aussagen zu machen über:

1. Operationsmethode, Resektionsgrad,
2. postoperativen Verlauf (Mortalität, Gewichtsverlauf),
3. a) zeitlichen Ablauf der frühen Regenerationsvorgänge gemessen an der Zahl der zu verschiedenen Zeitpunkten in der DNA-Synthesephase und in der Mitosephase befindlichen Zellen und,
b) daraus abgeleitet, Dauer der einzelnen Zellzyklusphasen,

4. diurnale Beeinflußung des Regenerationsvorganges
und
5. Topik der Regeneration im Leberlobulus.

2 EXPERIMENTELLER TEIL

2.1 Proliferationskinetik

2.1.1 Material und Methode

1.1.1 Versuchstiere

Für sämtliche Versuche wurden männliche C3H-Inzuchtmäuse (C3H/He Han) im Alter zwischen acht und zehn Wochen verwendet. Die Mäuse wurden aus dem Zentralinstitut für Versuchstiere in Hannover bezogen.

Dort waren sie in der üblichen Weise (siehe Zentralinstitut für Versuchstiere, Jahresbericht 1981, 1982) mit Standardfutter (Typ Han MR 5) gehalten worden.

Die Tiere waren als Expressgut in Filterkartons von Hannover nach München versandt worden und zwar in Teilmengen von 30 bis 40 Stück nach einem Zeitplan, der gewährleistete, daß eine jeweils mindestens zwei-

wöchige Adaptionszeit im Tierstall des Pathologischen Instituts der Universität München den Versuchen vorausging. Nach Erhalt wurden die Mäuse jeweils in Fünfergruppen zufällig auf Makrolonkäfige verteilt. Sie erhielten im klimatisierten Tierstall Altromin-R-Standarddiät (Altromin-R, Lage) und Wasser ad libitum. Mit einer Zeitschaltuhr wurde durch elektrisches Licht ein künstlicher Tag-Nacht-Rhythmus mit einer Dunkelperiode von 18.00 Uhr bis 6.00 Uhr eingestellt.

Wenige Stunden vor dem eigentlichen Versuchsbeginn wurden die dann $23,7 \pm 1,8$ g schweren Tiere auf Makroloneinzelkäfige verteilt, in denen sie dann bis zum Versuchsende verblieben.

Alle Versuche wurden in den Wintermonaten 1981/1982 durchgeführt.

2.1.1.2 Versuchsgruppen

Mit den oben beschriebenen Mäusen wurden fünf Versuchsgruppen gebildet und zwar:

1. Tiere, die jeweils um 08.00 Uhr partiell hepatektomiert und zu 20 Zeitpunkten 5, 12, 16, ..., 84 Stunden später getötet wurden,
2. Tiere, die um 08.00 Uhr getötet wurden nachdem sie zu 20 Zeitpunkten 5, 12, 16, ..., 84 Stunden vorher partiell hepatektomiert worden waren,
3. Tiere, die wie in 1. behandelt wurden, bei denen jedoch statt einer Teilhepatektomie lediglich eine Mobilisation der Leberlappen erfolgte (Scheinoperation),
4. Tiere, die wie in 2. behandelt wurden, jedoch auch nur scheinoperiert wurden und
5. Tiere, die weder teilhepatektomiert noch scheinoperiert wurden (unbehandelte) und die zu 6 verschiedenen Tageszeiten (00.00, 04.00, 08.00, 12.00, 16.00 und 20.00 Uhr) getötet wurden.

In der Gruppe 1. und 2. wurde jeder Zeitpunkt mit 4 Tieren besetzt, insgesamt also waren hier 160 Tiere im Versuch. In den Gruppen 3. und 4. war es pro Zeitpunkt 1 Tier, zusammen also 40 Tiere. In der 5. Gruppe wurden zu jeder Tageszeit 3 Tiere, insgesamt also 18 verwendet.

2.1.1.3 Partielle Hepatektomie

2.1.1.3.1 Vorbemerkungen

Die partielle Hepatektomie stellt besonders bei Ratten, aber verschiedentlich auch bei anderen Versuchstieren (Kaninchen, Meerschweinchen) ein vielgeübtes und standardisiertes Verfahren dar, um einen Proliferationsreiz für das Leberparenchym zu setzen (siehe Einleitung). Auch bei der Maus wurde seit 1953 einige Male eine partielle Hepatektomie unterschiedlichen Ausmaßes für Untersuchungen zur Proliferationskinetik und Cancerogenese durchgeführt (siehe Anhang 2). Durchwegs fehlt in der Literatur jedoch eine genaue Beschreibung der Operation, ihrer Komplikationen und Letalität. Lediglich BARNUM et al. (1957), VERITY et al. (1975), LORUP (1977 a, 1977 b), MOHANTY et al. (1978) und TSUDA et al. (1979) erwähnen Maßnahmen, um die postoperative Letalitäts-

rate zu senken, ohne auf diese jedoch zahlenmäßig einzugehen. Ähnliches findet sich auch bei CHERNOZEMSKI und WARWICK (1970), die nur mitteilen, daß moribunde Tiere aus dem Versuch genommen und getötet worden seien.

Da es sich bei der partiellen Hepatektomie, wie auch die Gewichtsabnahme nach der Operation zeigt (Abbildung 1), um einen für die Maus, verglichen mit der Ratte, ungleich einschneidenderen Eingriff handelt, ist nicht anzunehmen, daß es bei den meisten Autoren nach einer bis zu 70 %-igen Leberresektion zu keinen oder nicht erwähnenswerten Todesfällen kommt. Außerdem sind im Schrifttum die Angaben über den Resektionsgrad (30 % (STOLAR und ANDERSON, 1980: excision of three (!) hepatic lobes) bis 70 % bei verschiedenen Autoren (siehe Anhang 2)) sehr verschieden und manchmal offensichtlich oder eingestandenermaßen (LESHER et al. 1960; FABRIKANT 1967; HOLLANDER und BENTVELZEN 1968; LANE et al. 1970; HEINIGER et al. 1971; HAYS et al. 1975; LORUP 1977 a, 1977 b; OBERLEY et al. 1978; DIXIT und RAO 1980) lediglich geschätzt.

2.1.1.3.2 Anatomie

Im Gegensatz zur Ratte besitzt die Maus eine Gallenblase, die sich an der Dorsalseite des Lobus dexter medialis befindet. Insgesamt teilt sich die Leber in sieben Lappen auf, auf deren unterschiedliche Größe später (2.1.1.4 Resektionsgrad) eingegangen werden wird. Diese sind von rechts nach links:

nach COOK (1965)

- | | |
|--|--|
| 1. Lobus caudatus mit seinem Processus caudatus (bei HAGEMANN (1960) Processus caudatus genannt) | |
| 2. Lobus dexter lateralis | |
| 3. Lobus dexter medialis mit Gallenblase | |
| 4. Lobus sinister medialis | |
| 5. Lobus sinister lateralis | |
| 6. Processus papillaris ventralis | |
| 7. Processus papillaris dorsalis (6. und 7. bei HAGEMANN (1960) Processus papillares genannt) | |
-
- Right lobe
- Median lobe
- Left lobe
- Caudate lobe

HAGEMANN (1960) nennt den Lobus sinister medialis den Lobus quadratus und den Lobus sinister lateralis den Lobus sinister.

Die hier verwendete Benennung richtet sich im Wesentlichen nach HOFFMANN (1956) und scheint am besten geeignet zu sein, da hier jeder anatomische Lappen nach seiner Topologie eine eindeutige Benennung erfährt. Dies steht im Gegensatz zur englisch-sprachigen Literatur in der, wie oben dargestellt, offenbar nach COOK (1965), eine andere Nomenklatur verwandt wird. Eine eindeutige Zuordnung zur Anatomie - beispielsweise bei der Angabe des Resektionsgrades - ist damit nicht möglich. Auf diesen Sachverhalt wird auch nochmals in der Diskussion eingegangen werden.

1.3.3 Technik

Es wurden zum jeweiligen Zeitpunkt höchstens drei Tiere operiert, davon wiederum höchstens zwei hepatektomiert. Als Zeitpunkt der Resektion wurde die Minute der Ligatur um die Leberwurzel notiert. Durch entsprechende Versuchsplanung wurden 82,5 % der zu resezierenden Tiere in einem Zeitraum von ± 20 Minuten vor bzw. nach dem vorgesehenen Zeitpunkt operiert, 99,4 % wurden innerhalb von ± 30 Minuten, ein Tier wurde mit 34 Minuten Verspätung operiert. Bei den Scheinoperierten wurden 87,5 % der Tiere in einem Zeitraum von ± 20 Minuten operiert; als

maßgeblicher Zeitpunkt wurde der der Durchtrennung der Ligamente (s.u. bei der Beschreibung der Operation) gewertet. 100 % dieser Tiere wurden mit nicht mehr als 32 Minuten Verspätung bzw. Verfrühung gegenüber des vorgesehenen Zeitpunktes operiert.

Die Operationsdauer, gerechnet vom Hautschnitt bis zum letzten Stich der verschließenden Hautnaht, betrug minimal zehn, maximal 20 Minuten bei einer durchschnittlichen Operationsdauer von 13,4 Minuten. Diese betrug bei den Scheinoperierten 7,6 Minuten mit einer Extremdauer von maximal 10 Minuten und minimal 6 Minuten.

Die Narkose - es kam eine Äthernarkose zur Anwendung - dauerte etwa 10 Minuten länger als die Operation. Die Maus wurde dazu in ein Glasgefäß mit Deckel, auf dessen Boden sich mit Äther getränkter Zellstoff befand, gesetzt. 10 bis 15 Sekunden nach eingetretenem Bewußtseinsverlust wurde das Versuchstier gewogen, einer Rasur der gesamten Ventralseite unterzogen und auf dem Operationstisch fixiert. Die weitere Narkose erfolgte durch einen kleinen Glaskolben mit einem mit Äther getränkten Tupfer je nach Bedarf (Atemfrequenz, Atemtiefe, Speichelfluß, motorische Unruhe, Zyanose). Die Operationen wurden aseptisch mit sterilisiertem Besteck und Nähmaterial (Baumwollgarn Nr.80, Firma MEZ Freiburg/Breisgau) ausgeführt.

Die eigentliche Operation beginnt mit einem zweimaligen Desinfizieren des gesamten ventralen Rumpfes mit 70 %-igem Isopropylalkohol. Nach Anheben der Bauchhaut im mittleren Unterbauch und einem kleinen queren Schnitt unmittelbar über der Symphyse erfolgt das Durchtrennen der Haut in der Medianlinie bis über den bei den Muriden schildförmigen Processus xiphoideus und anschließend die Längseröffnung der Bauchdecken. Diese werden mit zwei scharfen Klemmchen im oberen Drittel der Laparotomiewunde gefaßt und nach kranio-lateral aufgespannt. Diese Klemmen sind an elastischen Gummibändern an einem in drei Dimensionen verstellbaren Ständer aufgehängt. Die meist dem Zwerchfell anhaftende Leber wird mit einem tupferbewehrten Klemmchen vorsichtig nach caudal luxiert, damit das Ligamentum falciforme bzw. das Ligamentum hepato-phrenicum mit der Präparierschere vollständig gespalten werden kann. Nach Relaxation der Leber nach cranial wird auch das Ligamentum hepatogastricum, das sich zwischen dem Lobus sinister lateralis und der kleinen Kurvatur des Magens aufspannt, durchtrennt, ebenso wie seine Ausläufer zwischen dem Lobus sinister lateralis und dem Processus papillaris ventralis. Diese Durchtrennung der Ligamente ist deshalb wichtig, weil nur dann die zu resezierenden Lappen exakt und knapp an der Leberwurzel ligiert werden können. Für diese Ligatur wird ein etwa 10 cm langer Faden quer über den Situs so gelegt, daß die Fadenmitte

über der Pfortader kurz vor ihrer Einmündung in die Leber liegt. Die beiden linken Leberlappen werden nun so nach medial und kaudal geklappt, daß der Faden zwischen dem Processus papillaris ventralis und dem Lobus sinister lateralis bzw. medialis knapp an der Leberwurzel zu liegen kommt. Dabei hat sich die Führung des Fadens mit einer Splitterpinzette bewährt.

Auch auf der rechten Seite wird nun gleichsinnig verfahren, indem der Faden zwischen den Lobus dexter medialis und lateralis - unter Luxation jetzt des Lobus dexter medialis nach medial und kaudal - gelegt wird. Die beiden Fadenenden liegen jetzt gekreuzt auf der Kranialseite der Leberwurzel zwischen der Zwerchfellmitte und der Facies diaphragmatica der zu resezierenden drei Leberlappen. Diese - der Lobus dexter medialis, der Lobus sinister lateralis und der Lobus sinister medialis - befinden sich in der Ligatur. Nun wird maschinell ein chirurgischer Knoten geknüpft, wobei darauf geachtet wird, daß der Knoten sich stets direkt über der Leberwurzel befindet und schließlich auf ihr zu liegen kommt. So kann verhindert werden, daß es zum einen durch Zug auf die Leberwurzel zu Gefäßrupturen kommt und zum anderen, daß der Knoten zu weit nach

nach links lateral gerät und dann unter eventueller Miteinbeziehung paraösophagealen Bindegewebes zu Ösophagusstenosen führt.

Die zu resezierenden Leberanteile werden nun mit möglichst einem Schnitt knapp über der Ligatur abgesetzt und verworfen. Nach Sicht auf Bluttrockenheit werden die verbliebenen Leberlappen inspiziert, um eine eventuelle partielle oder totale hämorrhagische Infarzierung durch versehentliche Ligatur auch der Lebervenen sofort erkennen zu können. Trat solches ein, wurde das Tier sofort getötet (s.a. 2.1.1.3.4 Komplikationen).

Das Peritoneum mit der Muskulatur und die Haut werden mit einer fortlaufenden Naht eng vernäht. Damit ist Nahtinsuffizienzen und konsekutiver Peritonitis vorzubeugen.

Postoperativ wurden die Tiere nach nochmaliger Desinfektion der Operationswunde in frische Makroloneinzelkäfige zurückgelegt. Diese Käfige wurden mit einer zufälligen Buchstabenkombination beschriftet, die später auch die histologischen Präparate bezeichnete. Bei der Beurteilung der Präparate konnte also nicht auf die unterschiedliche Identität der Tiere rückgeschlos-

sen werden. Bei den Scheinoperationen wurde in gleicher Weise verfahren, eine Ligatur und Resektion der Leberlappen fand jedoch nicht statt; es wurden also auch die entsprechenden Ligamente durchtrennt und an der Leber entsprechend manipuliert.

Nach der Operation stand den Tieren wieder Futter und Wasser ad libitum zur Verfügung; beides befand sich in der Gitterabdeckung des Käfigs; das Tier mußte sich also zur Nahrungsaufnahme aufrichten. Möglicherweise könnte die Letalität gesenkt werden (s.a. 2.1.1.3.4 Komplikationen und Letalität), gelänge es, den Tieren unmittelbar postoperativ Flüssigkeit zuzuführen. Bis zur weiteren Verwendung wurden die Tiere wieder in den Tierstall verbracht.

2.1.1.3.4 Komplikationen und Letalität

Tabelle 1:

Komplikationen, die zu einer Versuchswiederholung an einem weiteren Versuchstier zwangen (Gruppe 1 und 2)

	n	%
1. Makroskopisch beobachtete Hämorrhagie der Restlappen	28	44,5
2. Mikroskopisch beobachtete Hämorrhagie in den Restlappen	1	1,6
3. Makroskopische Diagnose eines Strangulationsileus im Cardia- oder Pylorusbereich durch fehlerhafte Ligatur	10	15,9
4. Intraoperative Blutung durch fehlerhafte Ligatur, fehlerhaftes Absetzen der Leberlappen	7	11,1
5. Makroskopische Diagnose eine Hämatothorax bei Tötung der Tiere	3	4,8
6. Zeichen des protrahierten Schocks (Exsikkose, Verlangsamung, verminderte oder fehlende Nahrungsaufnahme, Anämie (makroskopische Diagnose))	7	11,1
7. Hämorrhagische Infarzierung des gesamten Darmes nach Ligatur bei anatomischer Variation der Pfortader	1	1,6
8. Verdünnungsfehler bei der Zubereitung des zu injizierenden $^3\text{H-TdR}$	3	4,8
9. Verletzung des Tieres bei der Injektion von $^3\text{H-TdR}$ (n=2) oder Austritt von Injektionsflüssigkeit nach Injektion des $^3\text{H-TdR}$ (n=1)	3	4,8

Tab. 1

Insgesamt wurden 223 Tiere teilhepatektomiert. Aufgrund verschiedener Komplikationen mußten 63 Tiere aus dem Versuch genommen werden (Tab. 1); in der Gruppe eins waren das 38 Tiere, in der Gruppe zwei 25. Neununddreißigmal gelangte das zweite teilhepatektomierte Tier auf die vorgesehene Stelle des Versuchsplanes, sechsmal erst das dritte und viermal das vierte. In der Gruppe drei und vier wurden zwei Tiere aus dem Versuch genommen und erneut scheinoperiert.

Dies entspricht bei den hepatektomierten Mäusen ($n = 223$) einer Ausfallrate von 28,3 %, bei den scheinoperierten ($n = 42$) einem Prozentsatz von 4,8 %.

Die beiden Wiederholungen in der Gruppe drei und vier waren durch einen Verdünnungsfehler bei der Zubereitung des zu injizierenden ^3H -TdR erforderlich.

Faßt man in Tabelle 2 die in Tabelle 1 aufgeführten Komplikationen nach ihren Ursachen zusammen, so ergibt sich, daß der weitaus größte Anteil der erforderlichen Wiederholungen auf einer fehlerhaften Ligatur beruht (61,9 %).

Tabelle 2:

Zusammenfassung der Komplikationsursachen bei der
partiellen Hepatektomie

	n	%
1. Fehlerhafte Ligatur mit der Folge einer Hämorrhagie der Restlappen (1,2 aus Tab. 1)	29	26,0
2. Fehlerhafte Ligatur mit anderen Fol- gen als in 1 (3 aus Tab. 1)	10	15,9
3. Fehler bei der Operation mit der Folge einer Blutung (4,5 aus Tab.1)	10	15,9
4. Fehler im Zusammenhang mit der In- jektion (8, 9 aus Tab. 1)	6	9,5
5. Sonstiges (6, 7 aus Tab. 1)	8	12,7

Bemerkenswert scheint, daß lediglich 11,1 % der er-
forderlichen Wiederholungen auf eine Schocksymptomatik
zurückzuführen waren, was angesichts der Schwere des

Eingriffs und einer fehlenden besonderen postoperativen Pflege auf eine erstaunliche Fähigkeit der Maus, eine derartige Operation zu überstehen, hindeutet. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß es bei keinem der Tiere zum Tod durch eine Zwischenfall bei der Narkose kam.

Bezüglich weiterer Komplikationsmöglichkeiten, die teilweise nicht unbedingt zu einem Herausnehmen des betreffenden Tieres aus dem Versuch führen müssen, sei hier auf weitere mögliche Fehler bzw. Schwierigkeiten hingewiesen (siehe Tabelle 3).

Neben diesen versuchsbedingten Ausfällen kam es bei insgesamt acht gelieferten Tieren zu einem präoperativen Spontantod bzw. zu einer hochgradigen Kachexie, so daß eine Tötung dieser Tiere nötig war. Dies entspricht einem Prozentsatz von 2,4 % der gelieferten Tiere ($n = 333$).

Tabelle 3:

Fehler und Schwierigkeiten bei der partiellen Hepatektomie an der Maus

- Verletzungen der Bauchhaut oder der Pfoten bei der Rasur
- Blutungen aus den Bauchdecken bei paramedianem Schnitt oder Inzision der Haut nach zu weit kranial
- Pneumothorax durch Verletzung des Diaphragmas beim Hautschnitt oder beim Absetzen der Leber
- Intrathorakale oder mediastinale Blutungen durch das Luxieren der Leber nach caudal
- Blutung aus dem Resektionsstumpf durch mangelhafte Ligatur
- Leberblutung bzw. Hämatom in der Leber als Operationsfolge
- mechanische oder entzündlich bedingte Stenosen am Magen-Darm-Trakt
- Blasenverletzung durch Schnitt zu weit nach kaudal
- Hautnaht mit zu langen Fadenenden und Blutresten (postoperative Manipulation der Tiere an ihrer Wunde mit der Folge einer Nahtinsuffizienz (Peritonitis, Platzbauch)).

2.1.1.3.5 Postoperatives Überleben

Von den 17 Mäusen, die nach der partiellen Hepatektomie einem Langzeitüberlebensversuch unterzogen werden sollten, wurden 3 wegen einer hämorrhagischen Infarzierung der verbliebenen Leberlappen noch intraoperativ getötet. Bis über 1 Jahr nach der Operation haben 8 Tiere überlebt bzw. leben noch. Sechs Tiere verstarben zwischen dem 3. und 14. postoperativen Tag (Tp0) und zwar am jeweils 3., 4., 8., 10., 13. und 14. Tp0, das sind 43 % der Tiere (n = 14), die primär in den Versuch genommen worden wären. Werden von dieser Zahl nochmals zwei Tiere in Abzug gebracht, diejenigen nämlich, die am 3. und 4. Tp0 verstarben und die auch innerhalb des Hauptversuches ausgesondert worden wären, so errechnet sich bei acht überlebenden Tieren (n = 12) eine Spätletalität von 33,3 %.

Tabelle 4:

Todesursachen bei den verstorbenen Tieren des Langzeitüberlebensversuches (Tp0 = postoperativer Tag)

Todesursache	gestorben am	Anzahl
Leberversagen	3. Tp0	1
Blutung	4. Tp0	1
Ileus	8., 10. Tp0	2
Pneumonie	13., 14. Tp0	2

Aus der Aufstellung der Todesursache wird die vermutete Tendenz ersichtlich, daß in den ersten Tagen der Tod infolge eines Schockgeschehens, ein bis zwei Wochen p.o. indes infolge eines Ileus oder einer Pneumonie eintritt. Aus der Betrachtung des Todeszeitpunktes p.o. ist außerdem abzuleiten, daß, werden die ersten Wochen überlebt, mit einem vorzeitigen Tod nicht mehr gerechnet werden muß. Überlebensversuche mit scheinoperierten Tieren wurden nicht durchgeführt.

1.1.3.6 Postoperative Gewichtsabnahme

Im allgemeinen ist die postoperative Überlebensfähigkeit der Mäuse nach partieller Hepatektomie gut anhand folgender Parameter einzuschätzen:

1. Agilität
2. Narkoseerwachen
3. Körpertemperatur
4. Fellzustand
5. Postoperativer Gewichtsverlauf.

Die Agilität läßt sich nach der gezeigten Motorik, vor allem bei Nahrungsaufnahme, beurteilen. Erfolgt diese nicht oder nur ungenügend und findet keine motorische

(Schreck-) Reaktion auf kräftigeres Klopfen am Käfig hin statt, so ist das betreffende Tier aus dem Versuch zu nehmen. Gut läßt sich die Agilität auch bei der Injektion der ^3H -TdR-Lösung ablesen. Normalerweise reagieren die Tiere auf den peritonealen Reiz recht heftig.

Erwacht das Tier nicht spätestens 10 Minuten nach Operationsende aus der Narkose, so ist erfahrungsgemäß ein Schockgeschehen anzunehmen. Das gleiche gilt für eine postoperative Hypothermie, die sich an einem gesträubten Fell zeigt.

Im Folgenden soll auf die postoperative Gewichtsabnahme und ihre Aussagekraft besonders eingegangen werden, da sie einer exakten Messung am leichtesten zugänglich ist. Sämtliche Tiere aller Gruppen wurden jeweils unmittelbar vor der Operation und innerhalb einer Stunde vor der Injektion der ^3H -TdR-Lösung, d.h. also eine bis eineinhalb Stunden vor der Tötung, unter standardisierten Bedingungen gewogen. Dabei ergaben sich die in Abbildung 1 graphisch dargestellten Ergebnisse.

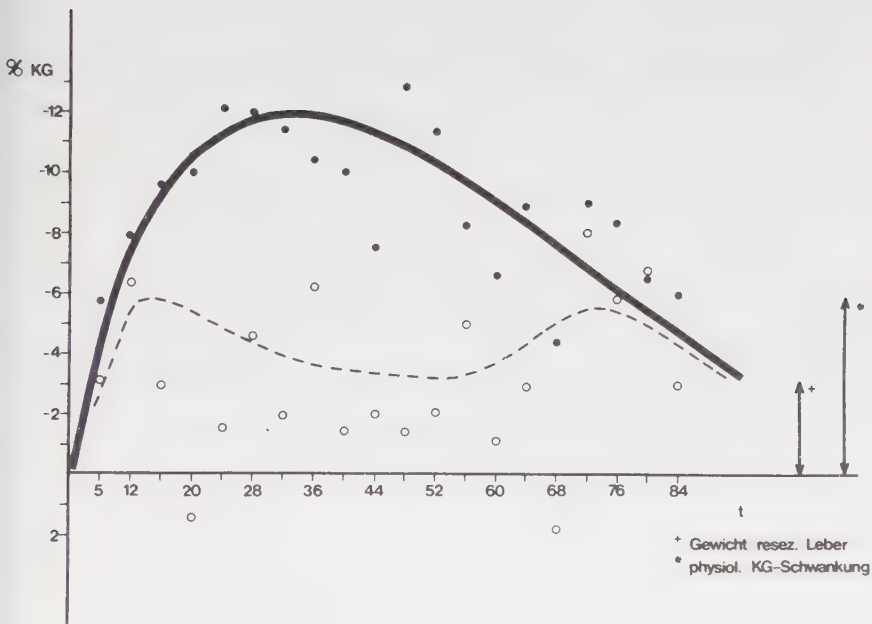


Abbildung 1:

Postoperative Gewichtsabnahmen in Prozent des präoperativen Körpergewichtes (Ordinate) bei teilhepatektomierten Tieren in verschiedenen Intervallen (Abszisse) nach Operation. Jeder Punkt entspricht dem Mittelwert aus der Gewichtsabnahme von 8 Tieren pro Zeitpunkt.

● = partiell hepatektomierte Tiere

○ = scheinoperierte Tiere (pro Zeitpunkt 2 Tiere)

Aus dieser Kurve ist zu ersehen, daß innerhalb der ersten 24 Stunden bei den hepatektomierten Tieren ein rascher Gewichtsverlust bis durchschnittlich 12 % des präoperativen Körpergewichts erfolgt. Nach einer leichten relativen Körpergewichtszunahme in den nächsten 16 Stunden kommt es zu einer erneuten kurzfristigen Abnahme bei 48 und 52 Stunden post operationem. Im weiteren Verlauf tritt dann wieder eine kontinuierliche, jedoch unterschiedlich schnelle Gewichtszunahme ein, bis die Tiere nach 84 Stunden etwa 6 % weniger als vor der Operation wiegen. Die maximalen Gewichtsabnahmen bei einzelnen Tieren lagen dreimal über 15 % und zwar bei 18,5 % und 19,2 % (gemessen bei Tieren, die 48 Stunden nach der Operation getötet worden waren) und bei 20,4 % bei einem Tier 52 Stunden nach der Teilhepatektomie. Die minimalen Gewichtsveränderungen fanden sich bei den teilhepatektomierten Tieren nach 68 (+0,4 %) und nach 44 (+2,5 %) Stunden.

Bei der Betrachtung der Gewichtsabnahmen der Tiere, die lediglich scheinoperiert wurden, zeigt sich zum einen eine große Schwankungsbreite der postoperativen Gewichte. Zum anderen wird deutlich, daß, obwohl jeder Punkt der Kurve nur aus den bei zwei Tieren gemessenen Werten gebildet wurde, es fast immer, wie in der Kurve der hepatektomierten Tiere, zu einer raschen unmittelbaren post-

operativen Gewichtsabnahme kommt und daß auch bei den scheinoperierten Tieren noch 84 p.o. ein Gewichtsverlust besteht. Dieser Verlust beträgt in den ersten 12 Stunden bis zu 6 % und bis 54 Stunden nach Operation 2 %, um dann noch einmal bis auf maximal 8 % anzusteigen. Ab 76 Stunden scheint sich die Kurve der scheinoperierten Tiere der der hepatektomierten anzugleichen. Die maximale Gewichtsabnahme bei den scheinoperierten Tieren betrug 72 Stunden nach Laparotomie 10,9 % des anfänglichen Körpergewichts, die größte Gewichtsabnahme 7,5 % 68 Stunden nach Operation.

In Abbildung 2 wird auf die Beziehung zwischen postoperativer Gewichtsabnahme und Markierungsindex eingegangen (näheres zum Markierungsindex siehe 2.1.1.5, 2.1.1.6 und 2.1.2).

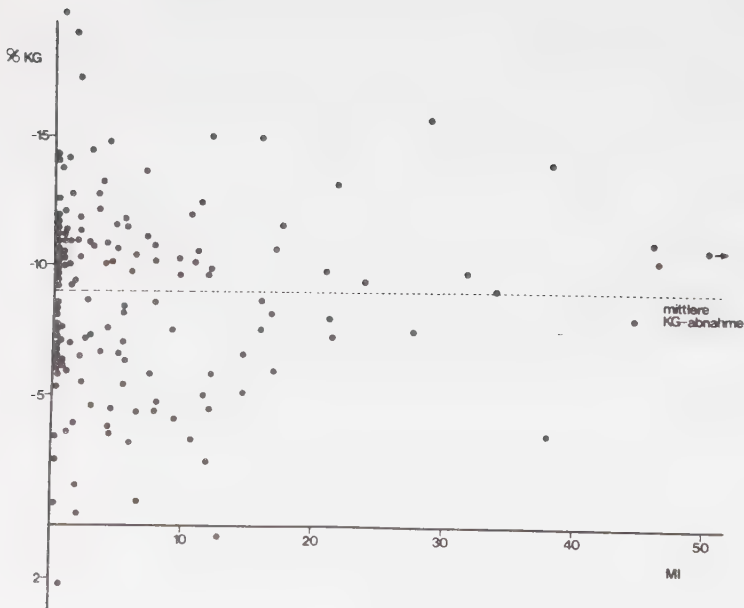


Abbildung 2:

Beziehung zwischen dem ^3H -TdR-Markierungsindex (Verhältnis der Anzahl markierter Hepatozyten zur Gesamtzahl der Hepatozyten $\times 10^2$) auf der Abszisse und der postoperativen Gewichtsab- bzw. -zunahme in Prozent des präoperativen Körpergewichtes (Ordinate) bei teilhepatektomierten Tieren.

Aus der Abbildung 2 ist ersichtlich, daß hohe Markierungsindices häufiger bei Tieren mit überdurchschnittlichen Gewichtsabnahmen zu verzeichnen sind. Daraus ist zu schließen, daß eine überdurchschnittliche Gewichtsabnahme nicht mit einer verminderten Syntheseleistung einhergehen muß. Darauf, ob eine erhöhte Syntheseleistung mit einem höheren postoperativen Gewichtsverlust einhergeht, wird in der Diskussion eingegangen werden.

Außerdem ist in der Abbildung 2 eine gleichmäßige Verteilung um die mittlere postoperative Gewichtsabnahme von 9 Prozent derjenigen Tiere zu erkennen, die keine oder nur eine geringe Anzahl markierter Hepatozyten postoperativ aufweisen. Dieser Sachverhalt zeigt, daß ein Zusammenhang zwischen der postoperativen Gewichtsabnahme und einer geringen oder ausbleibenden Markierung nicht besteht.

Schließlich zeigt Abbildung 2 auch, daß die Werte der Gewichtsabnahmen der Tiere, bei denen etwa 2 bis 25 Prozent der Hepatozyten markiert sind, zufällig um den Mittelwert der postoperativen Gewichtsabnahme verteilt sind. Die Regressionsgerade weist eine nur geringe Steigung auf, die durch die oben beschriebenen hohen Markierungsindices bei starker Gewichtsabnahme bedingt ist.

Diese ist nicht signifikant im Vergleich zu der Geraden der durchschnittlichen postoperativen Körpergewichtsabnahme; es besteht also eine annäherende Normalverteilung.

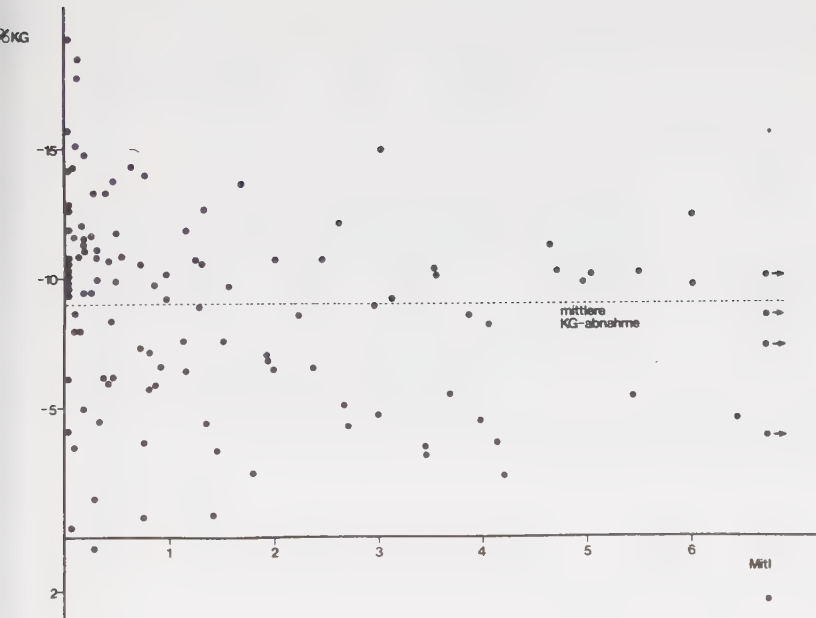


Abbildung 3:

Beziehung zwischen dem Mitoseindex (Verhältnis der Anzahl der in der Mitose befindlichen Hepatozyten zur Gesamtzahl der Hepatozyten $\times 10^2$; Abszisse) und der postoperativen Gewichtsabnahme bzw. -zunahme in Prozent des präoperativen Körpergewichts (Ordinate) bei teilhepatektomierten Tieren; $n = 113$ entsprechend allen Tieren des Versuchszeitraumes ab Beginn der Mitose (28 Stunden p.o.).

Im Gegensatz dazu zeigt die Abbildung 3, daß in der Mitosephase vergleichsweise häufiger ein unterdurchschnittlicher postoperativer Gewichtsverlust mit einer erhöhten Mitoserate einhergeht. Die Regressionsgerade zeigt aber auch hier gegenüber der Geraden des durchschnittlichen Gewichtsverlustes keine signifikante Steigerung.

Um zu prüfen, ob eine Beziehung zwischen der postoperativen Körpergewichtsabnahme und einem fehlenden oder zu geringen Markierungs- bzw. Mitoseindex besteht, wurden in Abbildung 4 diese Parameter gegeneinander aufgetragen. Dabei zeigt sich, daß die Anzahl der Versuchstiere mit geringst- oder nichtmarkierten Hepatozyten bzw. die Anzahl der Tiere ohne oder mit sehr wenigen Mitosen annähernd gleichmäßig um die durchschnittliche postoperative Gewichtsabnahme normalverteilt sind.

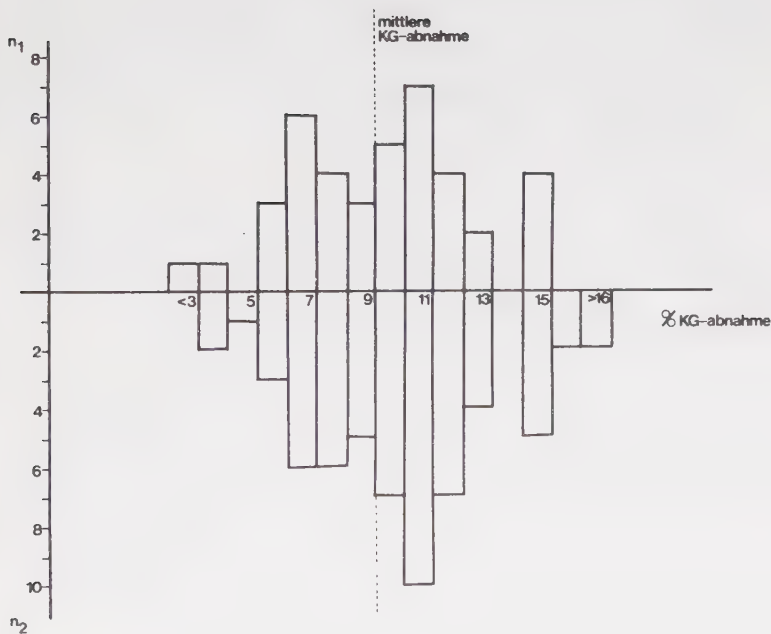


Abbildung 4:

Ordinate: Anzahl der teilhepatektomierten Tiere ohne $^3\text{H-TdR}$ Markierungsindex bzw. mit $^3\text{H-TdR}$ Markierungsindex bis 0,2 % (n_1) und Anzahl der Tiere ohne Mitosen bzw. mit einem Mitoseindex bis 0,1 % (n_2).
Abszisse: postoperative Körpergewichtsabnahme in Prozent des präoperativen Gewichtes.

$^3\text{H-TdR}$ Markierungsindex = Verhältnis der Anzahl markierter Hepatozyten zur Gesamtzahl der Hepatozyten $\times 10^2$

Mitoseindex = Verhältnis der Anzahl der in der Mitose befindlichen Hepatozyten zur Gesamtzahl der Hepatozyten $\times 10^2$

Aus der Verteilung der Werte in Abbildung 4 kann geschlossen werden, daß bei Vorliegen einer starken Gewichtsabnahme eines Tieres verbunden mit einer fehlenden Markierung oder ohne Mitose nicht automatisch eine Herausnahme des betreffenden Tieres aus dem Versuch angebracht ist, da sich in einem solchen Falle die Regeneration in der G₁- oder G₂Phase befinden könnte. Dies trifft natürlich nicht zu, wenn ein technischer Fehler begangen wurde. Darauf wird unter 2.1.1.5 dieses Abschnittes noch zurückzukommen sein.

In Abbildung 5 ist die Beziehung zwischen dem Ausgangskörpergewicht und der dann nach Operation eingetretenen prozentualen Gewichtsabnahme graphisch dargestellt.

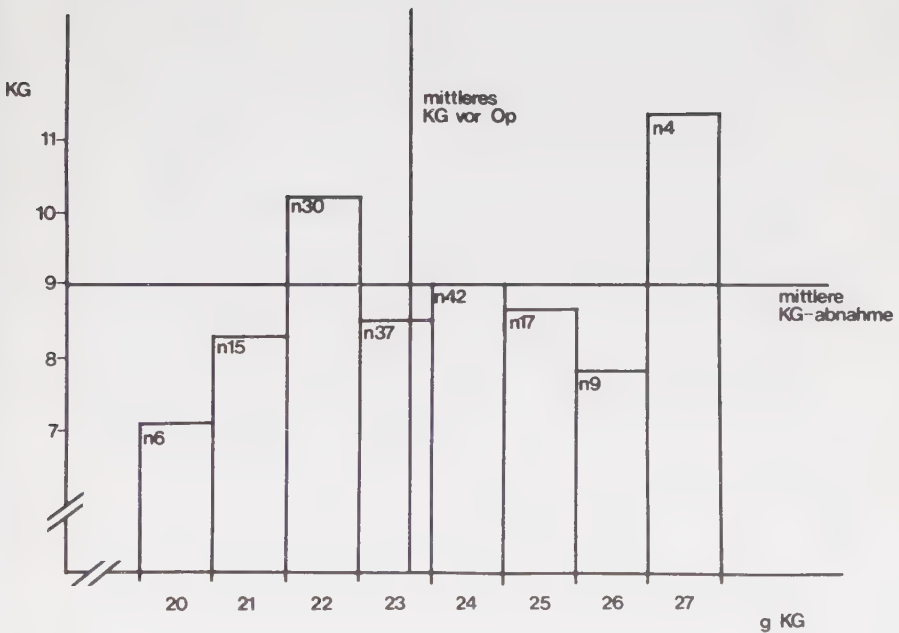


Abbildung 5:

Beziehung zwischen präoperativem Körpergewicht teil-hepatektomierter Tiere in g (Abszisse) und ihrer durchschnittlichen prozentualen postoperativen Körpergewichtsabnahme (Ordinate). Die Tiere sind in 8 verschiedene Gewichtsklassen eingeteilt (bis 20 g, bis 21g, ..., bis 27 g).

n = Anzahl der Tiere einer Gewichtsklasse

Aus dieser Abbildung ist ersichtlich, daß eine Beziehung zwischen präoperativem Gewicht und der zu erwartenden postoperativen Gewichtsabnahme nicht besteht, mithin eine Selektion aufgrund des präoperativen Gewichtes vor Versuchsbeginn nicht erforderlich bzw. gestattet wäre.

Bei allen Untersuchungen und Überlegungen zur postoperativen Gewichtsabnahme sollte beachtet werden, daß physiologische Schwankungen bis zu 7 % des Körpergewichtes möglich sind; darauf wird im Abschnitt 2.2 (Diurnale Rhythmik) noch eingegangen werden. Daneben kommt es allein durch den Verlust von Lebergewebe bei der Resektion nochmals zu einer Gewichtsverminderung von durchschnittlich 3,1 % des Körpergewichtes (siehe. Abschnitt 2.1.1.4 dieses Kapitels).

2.1.1.4 Resektionsgrad

Für die Gewichtsbestimmungen der einzelnen Leberlappen wurden 10 Tiere von gleichem Stamm, Geschlecht und Alter mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 22,1 $\pm$ 1,2g verwendet. Die Tiere wurden zwischen 16.00 Uhr und 18.00 Uhr nacheinander durch Dekapitation getötet, die Lebern sofort entnommen und die Gewichte der ein-

zelnen Leberlappen auf einer dafür geeigneten Waage sogleich gemessen ("Feuchtgewichte"). Danach wurden die einzelnen Leberlappen in jeweils vorher gewogene Reagenzglaschen verbracht und im Brutschrank bei 65°C 28 Tage lang getrocknet (siehe auch SIESS und STEGMANN 1950; BENCHMARK und OLSSON 1963; RABES et al. 1977), bevor sie dann erneut gewogen wurden ("Trockengewicht"). Die Messergebnisse sind im Anhang 1 aufgeführt.

Es wurde ein durchschnittliches Leberfeuchtgewicht von 1,06 g festgestellt, das entspricht durchschnittlich einem Prozentsatz von 4,4 % des Körpergewichtes.

Der Prozentanteil des Feuchtgewichtes des resezierten Lebergewebes (Lappen 1, 2 und 3 aus Tabelle 5) entspricht 71,4 % (Trockengewicht 71,0 %) des gesamten Lebergewebes. Die Prozentanteile der einzelnen Lappen sind aus der Tabelle 5 ersichtlich.

Tabelle 5:

Gewichte der einzelnen Leberlappen der Maus als Prozent des Gesamtgewichtes der Leber (Feuchtgewichte und Trockengewichte; Mittelwerte; n = 10)

Leberlappen	Feuchtgewicht	Trockengewicht
	%	%
1. lobus sinister lateralis	36,8 $\pm$ 1,6	36,5 $\pm$ 1,5
2. lobus sinister medialis	10,9 $\pm$ 0,1	10,9 $\pm$ 0,9
3. lobus dexter medialis	23,7 $\pm$ 1,4	23,6 $\pm$ 1,4
4. lobus dexter lateralis	11,6 $\pm$ 1,7	11,7 $\pm$ 1,6
5. processus papillaris ventralis et dorsalis	7,0 $\pm$ 0,5	7,1 $\pm$ 0,6
6. lobus caudatus	10,0 $\pm$ 1,3	10,2 $\pm$ 1,3

Aus dieser Tabelle ist auch ersichtlich, daß, bei Resektion lediglich der Lappen 1 und 2 aus Tabelle 5, der Anteil der resezierten Leber 47,7 % beträgt und daß bei Entfernung der Lappen 1, 2, 3 und 5 aus Tabelle 5 ein Resektionsgrad von durchschnittlich 78,4 % resultiert. Mit einem solchen Ausfallswert müßte gerechnet werden, sollte es zu einer Nekrose der processus papillares gekommen sein (siehe auch Abschnitt 3).

2.1.1.5 Autoradiographie und Anfertigen der mikroskopischen Präparate

1.1.1.5.1 Pulsmarkierung mit radioaktivem Thymidin

Um die Zellen, die sich in der DNA-Synthesephase befinden, bestimmen zu können, erhielten die Tiere 60 Minuten vor der Tötung eine Pulsmarkierung mit tritium-markiertem Thymidin ($^3\text{H-TdR}$, spezifische Aktivität 5 Ci/mM, Radiochemical Centre Amersham, 1 mCi/ml). Die Originallösung des $^3\text{H-TdR}$ wurde mit 0,9 %-iger steriler Kochsalzlösung auf eine Konzentration von 100 $\mu\text{Ci/ml}$ verdünnt und in einer Dosierung von 0,8 $\mu\text{Ci/g}$ Körpergewicht dem Tier intraperitoneal in den linken Mittelbauch injiziert. Dabei wurde entsprechend dem Körpergewicht ein Volumen zwischen 0,14 und 0,21 ml verabreicht.

1.1.1.5.2 Herstellung der autoradiographischen Präparate

Die Tiere wurden genau eine Stunde nach Injektion der $^3\text{H-TdR}$ -Lösung durch Dekapitation getötet. Bei der sofortigen Sektion wurde zunächst die Vena cava inferior und die Aorta abdominalis mit der Schere durchtrennt und dann die Rest- bzw. Gesamtleber entnommen. Der Lobus caudatus und der Lobus dexter lateralis jedes Tieres wurden in 10 %-igem Formalin fixiert, das mit

0,1 mg/ml inaktivem Thymidin versetzt worden war. Auf die Paraffineinbettung folgte das Aufziehen 4 μ -dicker Schnitte auf Objektträger und die Lufttrocknung. Nach Entparaffinierung wurden die Schnitte mit einer Ilford K 2 Emulsion (Ilford, Essex, England) in der Dunkelkammer bei einer Luftfeuchtigkeit von 60 % und einer Temperatur von 20°C nach der Dippingmethode beschichtet (AMLACHER 1974; MAURER-SCHULTZE 1976; STEEL 1977), nachdem diese Emulsion vorher auf 45°C erwärmt und im Verhältnis 1 : 1 mit destilliertem Wasser verdünnt worden war. Nach Trocknung wurden die Präparate in lichtundurchlässige Kunststoffbehälter (Clay-Adams-Schachtel) gelegt und 7 und 14 Tage (zwei histologische Schnitte pro Versuchstier) bei Dunkelheit und im Kühlschrank (4°C) der Tritiumstrahlung exponiert. Nach dieser Zeit wurden die Schnitte 12 Minuten entwickelt, kurz gewässert, 3 bis 5 Minuten fixiert und nochmals 20 bis 30 Minuten gewässert. Waren die Präparate trocken, wurden sie in einer 1 : 2 mit Wasser verdünnten Harris'schen Lösung zwischen 13 und 18 Minuten gefärbt, 15 bis 20 Sekunden in 1 %-igem HCl-Alkohol differenziert, wieder 20 Minuten gewässert und 45 bis 60 Sekunden mit 1 %-igem Eosin gegengefärbt. Es folgte eine Entwässerung in der aufsteigenden Alkoholreihe, Aufhellung mit Xylol und zuletzt die Eindeckung mit Deckgläschen Nr. 0 mit Eukitt.

2.1.1.6 Auswerten der histologischen Präparate

Die Auswertung der histologischen Präparate unter dem Mikroskop geschah bei 400-facher Vergrößerung mit einem Ölimmersionsobjektiv (40-fach) und einem Rasterokular (10-fach). Nach Bestimmung des Backgrounds (siehe dazu WIRSCHING 1974; WIRSCHING und RABES 1977; LENNARTZ 1978) wurden die markierten und unmarkierten Hepatozyten, sowie die in der Mitosephase befindlichen Hepatozyten ausgezählt. Dabei wurde der Zellkern einer Leberzelle dann als markiert gewertet, wenn er entweder durch mindestens 5 Silberkörner geschwärzt war oder mindestens die doppelte Anzahl von Silberkörnern im Vergleich zum Nulleffekt (Background) der gleichen Fläche aufzuweisen hatte. Als Mitose wurde eine Zelle dann gewertet, wenn sie sich zwischen der frühen Prophase (Perforierung bzw. Verlust der Kernzellmembran, Verschwinden des Nukleolus, milchglasartige Veränderung des Zytoplasmas) und der Telophase befand. Markierte oder sich teilende Endothelzellen, Gallengangsepithelien und Zellen des retikuloendothelialen Systems (Kupffer'sche Zellen) wurden bei den Zählungen nicht berücksichtigt. Es wurden jeweils mindestens 1000 Hepatozyten ausgezählt, wobei das Präparat meanderförmig verschoben wurde. Die Auszählung wurde randomisiert im Präparat begonnen und erstreckte sich auf den Lobus dexter lateralis und/oder auf den Lobus caudatus.

Präparate von Versuchstieren, die 24 bis 84 Stunden nach Teilhepatektomie getötet worden waren und die auch bei genauer Betrachtung nicht mindestens eine sicher markierte Zelle aufwiesen, wurden bei der Auswertung der Ergebnisse nicht berücksichtigt, da angenommen werden mußte, daß hier aufgrund eines Fehlers bei der Injektion des radioaktiv markierten Thymidins eine Markierung ausgeblieben war. Bei den Tieren, die früher als 24 Stunden nach der Operation getötet worden waren, wurde dieses Kriterium nicht angewandt, da nach der Betrachtung der Markierungsindices der schein- bzw. nichtoperierten Tiere ein signifikanter Unterschied zu diesen nicht besteht; das heißt, daß sich Tiere bis 20 Stunden postoperativ in der Synthesetätigkeit ihrer Hepatozyten nicht von derjenigen der schein- und nichtoperierten Tiere unterscheiden (siehe Ergebnisse in 2.1.2 und Anhang 1). Insgesamt bei vier Tieren fand sich nach den beschriebenen Kriterien keine sicher markierte Zelle, bei drei Tieren war aufgrund eines technischen Fehlers keine eindeutige Zuordnung des codierten Präparats zu einem bestimmten Tier mehr möglich und bei zwei Tieren wurde mikroskopisch eine venöse Stauung des Leberparenchyms festgestellt, so daß insgesamt neun Tiere vor Errechnung der Ergebnisse aus dem Versuch genommen wurden.

2.1.2 Ergebnisse

In Abbildung 6 ist der ^3H -TdR-Markierungsindex der Hepatozyten der teilhepatektomierten Tiere in Abhängigkeit von der Zeit nach der Operation dargestellt.

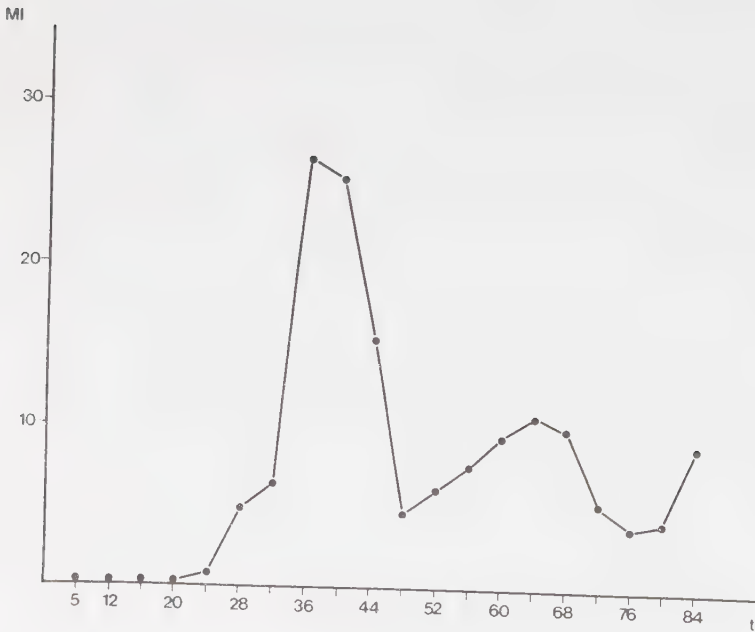


Abbildung 6:

Ordinate: ^3H -TdR-Markierungsindex (Verhältnis der Anzahl markierter Hepatozyten zur Gesamtzahl der Hepatozyten $\times 10^2$) bei teilhepatektomierten Tieren (Gruppe 1 und 2)
Abszisse: Stunden nach Teilhepatektomie

Jeder Punkt der Kurve stellt den Mittelwert der Markierungsindices von 5-8 Tieren dar (Einzelwerte siehe Anhang 1).

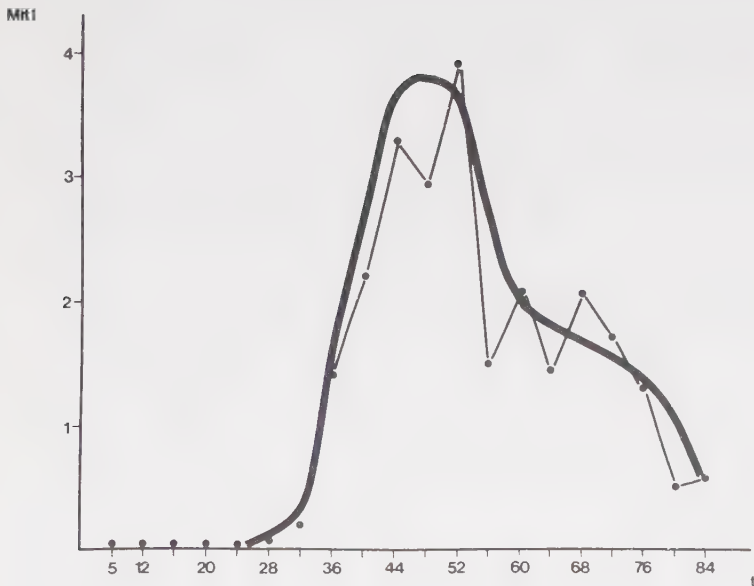


Abbildung 7:

Ordinate: Mitoseindex (Verhältnis der Anzahl der in der Mitose befindlichen Hepatozyten zur Gesamtzahl der Hepatozyten $\times 10^2$) bei teilhepatektomierten Tieren (Gruppen 1 und 2)

Abzisse: Stunden nach Teilhepatektomie

Jeder Punkt der Kurve stellt den Mittelwert der Mitoseindices von 7 bis 8 Tieren dar (Einzelwerte siehe Anhang 1).

Der Verlauf der Kurve zeigt, daß der Beginn der DNA-Synthesephase bei etwa 24 Stunden nach Teilhepatektomie liegt. Ein dann 32 Stunden post operationem beginnender steiler Anstieg führt etwa 12 Stunden nach dem Beginn der DNA-Synthese zu einem Maximum der Anzahl der in der DNA-Synthesephase befindlichen Zellen, das ist 36 bis 40 Stunden nach der Operation. Bereits 8 Stunden nach Erreichen des Maximums fällt die Kurve der Mittelwerte der Markierungsindices in einem ähnlich steilen Abstieg auf Werte, die etwa denen zwischen 24 und 32 Stunden nach der Operation entsprechen. Nach einem bei 52 Stunden beginnenden sanften Wiederanstieg der Kurve wird bei 64 Stunden ein zweites Maximum der Mittelwerte erreicht, das etwas mehr als ein Drittel des ersten beträgt. Danach kommt es wieder zu einem Abfall bei 76 und 80 Stunden in einer Größenordnung wie bei 48 und 52 Stunden. Der Mittelwert bei 84 Stunden ist wieder deutlich erhöht und könnte einen erneuten Anstieg der Kurve einleiten; dies wurde jedoch nicht mehr geprüft, da der Versuch bei 84 Stunden nach der Teilhepatektomie endete. Der absolut höchste Einzelwert fand sich bei einem Tier, das 36 Stunden nach der Operation getötet worden war; hier waren 59,7 % aller Hepatozyten der nach der Hepatektomie verbliebenen Restleber ^3H -TdR-markiert. Vor allem im Bereich der

Maxima der Kurve errechnen sich hohe Standardabweichungen; auf tageszeitlich bedingte Unterschiede wird weiter unten eingegangen werden (Abschnitt 2.2).
Sämtliche Einzelwerte sind im Anhang 1 dargestellt.
Die statistischen Berechnungen erfolgten nach SACHS (1969).

In der Abbildung 7 ist der Mitoseindex der Tiere der Gruppen 1 und 2 gegen die Zeit p.o. aufgetragen.

Aus dieser Kurve ist ein, bereits 28 Stunden nach der Operation beginnender, flacher Anstieg ablesbar, der bei 52 Stunden seinen Gipfel erreicht, um dann wieder zunächst steil, dann unregelmäßig, abzufallen. Der Mitoseindex von 0,5 % wird jedoch im Versuchszeitraum noch nicht unterschritten. Der Maximalwert des Mitoseindex fand sich mit 11,5 % im Präparat eines Tieres, das 52 Stunden p.o. getötet worden war. Bei einem Mitoseindex von über 1 % bestehen durchwegs hohe Standardabweichungen.

Wie aus der Auflistung der Meßwerte im Anhang 1 und aus der Abbildung 10 ersichtlich ist, finden sich bei den scheinoperierten Tieren Markierungsindices nicht über 1 %, im Mittel bei 0,16 % ($n = 38$), wobei sich etwas häufiger markierte Zellen in Lebern von Tieren finden lassen, die 40 Stunden oder später nach der Ope-

ration getötet wurden; betrachtet man die durch die Mittelwerte der Markierungsindices gelegte Kurve, so gewinnt man den - statistisch nicht belegbaren - Eindruck, daß auch bei den scheinoperierten Tieren ein geringer DNA-Syntheseanstieg erfolgt. Mitoseindices über 0,25 % wurden bei den scheinoperierten Tieren nicht beobachtet, im Mittel beträgt der Mitoseindex sogar nur 0,02 % ($n = 38$). Ähnliches ist bei den zwar zu verschiedenen Tageszeiten getöteten, jedoch völlig unbehandelten Tieren festzustellen: der Markierungsindex liegt im Mittel bei 0,11 % mit einem Maximalwert von 0,62 % (Tötungszeit 20.00 Uhr); der Mitoseindex beträgt im Mittel 0,01 % (Maximalwert lediglich 0,08 %). Insgesamt waren 18 unbehandelte Tiere untersucht worden.

2.1.3 Besprechung der Ergebnisse

Im zeitlichen Ablauf der Markierung von Leberparenchymzellen nach ^3H -TdR-Pulsmarkierung in den ersten 84 Stunden nach einer partiellen Hepatektomie bei der Maus zeigt sich in den ersten 20 Stunden nach der Operation eine äußerst geringe oder völlig fehlende DNA-Synthesetätigkeit; erst nach 24 Stunden findet sich erstmals eine, im Vergleich zu den nicht behan-

delten Tieren, deutlich höhere Zahl markierter Hepatozyten. Das postoperative t_{G_1} muß folglich bei den hier verwendeten Mäusen mindestens 20 Stunden betragen. Die erste DNA-Synthesewelle hat bei der Maus nach steilem Anstieg ein Maximum bei 36 bis 40 Stunden und findet - gefolgt von einem noch steileren Abfall - nach 48 Stunden mit einem mittleren Markierungsindex von etwa 4 % ihr Ende. An diese erste Synthesewelle schließt sich eine zweite niedrigere und flachere Welle an, die bei 52 Stunden p.o. beginnt, ihr Maximum bei 64 Stunden erreicht und bei 76 Stunden endet. Der Abstand der beiden Maxima beträgt also circa 28 Stunden; dies entspricht rechnerisch der mittleren Zellzykluszeit, vorausgesetzt, es handelt sich in der zweiten Welle um die gleiche Zellpopulation; dies ist nach den Befunden anderer Autoren (RABES und TUCZEK 1970; RABES et al. 1972) anzunehmen. Wird angenommen, daß t_{G_1} beim zweiten Eintritt in den Zellzyklus dem postoperativen t_{G_1} entspricht, was offenbar der Fall ist (RABES et al. 1972), so würden sich rechnerisch 8 Stunden für die Summe von t_s , t_{G_2} und t_M ergeben.

Daß mindestens diese Zeit von 28 Stunden zum Durchlaufen eines Zellzyklus notwendig ist, zeigt die Betrachtung des beginnenden Anstiegs der Kurve des Mitoseindex in der Abbildung 7, denn zu diesem Zeitpunkt p.o. erscheinen erstmals in Mitose befindliche Paren-

chymzellen; ein signifikanter Anstieg des Mitoseindex verglichen nicht mit unbehandelten, sondern mit scheinoperierten Tieren erfolgt erst 32 Stunden p.o. Dieser zunächst analog zur Kurve der Markierungsindices in Abbildung 6 anfänglich flachere Kurvenanstieg steigt dann ähnlich steil zu einem Maximum bei 52 Stunden an, das zu dem des Markierungsindex um 16 Stunden versetzt ist. Dies bedeutet, daß die Leberzellen im Mittel 16 Stunden benötigen, um die Synthesephase zu beenden, die G_2 Phase zu durchlaufen und die Mitosephase zu erreichen. Aus dem Abstand des signifikanten, beginnenden Anstiegs der beiden Kurven in der Abbildung 6 und 7 (bei 24 bzw. 32 Stunden p.o.) kann außerdem geschlossen werden, daß vom Beginn der Synthesephase bis zum Beginn der Mitosephase auch für die "schnellsten" Hepatozyten mindestens 8 Stunden vergehen müssen ($=t_{SG_2}$). Subtrahiert man von den oben angegebenen 32 Stunden, die - entsprechend dem Zeitpunkt des Auftretens der ersten Mitosen - der Zellzyklus insgesamt mindestens dauern dürfte, diese 8 Stunden und die 20 Stunden der G_1 -Phase, so bliebe für die Dauer der Mitosephase mindestens 4 Stunden. Aufgrund der vierstündigen Abstände der Versuchszeitpunkte liegen auch geringere Zeiten im Bereich der Möglichkeit.

Nach dem steilen Abstieg der Kurve des Mitoseindex von seinem Maximum bis auf etwa die Hälfte dieses Maximalwertes verläuft sie unregelmäßig über etwa 20 Stunden. Ob dieser Verlauf durch tageszeitliche Rhythmen bedingt sein könnte, wird in Absatz 2.2 besprochen werden. Dann fällt sie deutlich auf 10 bis 15 % des Maximalwertes bei 80 und 84 Stunden p.o. zurück. Eine zweite Mitosewelle ist im untersuchten Zeitraum nicht zu beobachten.

Aus dem bisher Gesagten ergeben sich die in Tabelle 6 dargestellten minimalen, maximalen und mittleren Zellzykluszeiten.

Tabelle 6:

Dauer der Zellzyklusphasen in der Mäuseleber nach Teilhepatektomie (min = Minimum)

Zellzyklusphase	Dauer in Stunden		
	Minimum	Maximum	Mittel
t_{G_1}	20		
t_s	$<8^+$		
$t_s + t_{G_2}$	8		
t_{G_2}	<4	4	
t_M	<4	32	
t_c	32		43
$t_{G_1} + t_s$	24	48	
$t_{G_1} + t_s + t_{G_2}$		52	

$^+$ rechnerisch $(t_{G_1} + t_s)_{\min} - (t_{G_1})_{\min}$ beträgt $(t_s)_{\min}$
4 Stunden

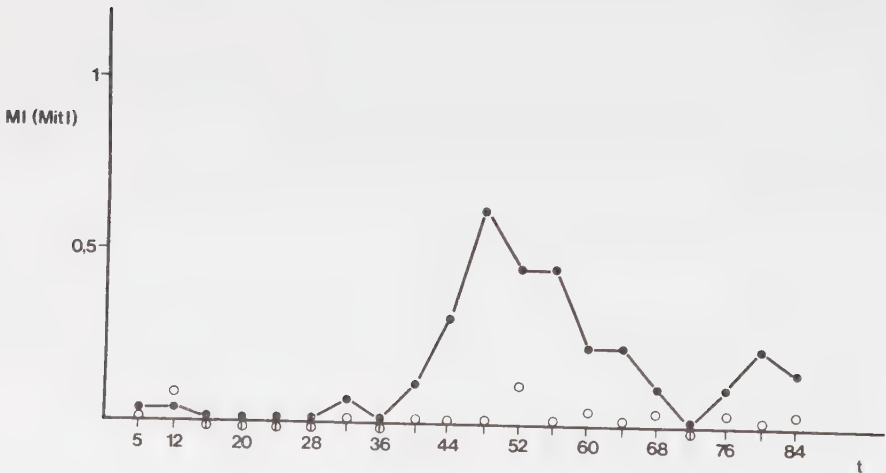


Abbildung 8:

Ordinate: Markierungsindex (●) bzw. Mitoseindex (○) (Verhältnis der Anzahl markierter(bzw. in der Mitosephase befindlicher) Hepatozyten zur Gesamtzahl der Hepatozyten $\times 10^2$) bei scheinooperierten Tieren (Gruppe 3 und 4)

Abszisse: Stunden nach Scheinoperation

Jeder Punkt der Kurve stellt den Mittelwert von 2 Tieren (bei 16 und 44 h den Wert eines Tieres) dar (Einzelwerte siehe Anhang 1).

Die Proliferationswelle bei den scheinoperierten Tieren, wie in Abbildung 8 konstruiert, kann nur vermutet werden; für eine statistisch belegbare Aussage ist das Tierkollektiv der Gruppen 3 und 4 zu gering. Der Grund, weshalb diese Gruppen in den Versuch mit einbezogen worden waren, war, daß ein wesentlicher Einfluß der ganzen Operationsvorbereitung und der Laparotomie als solcher ohne die darauffolgende Leberteileresektion auf die Zellproliferation ausgeschlossen werden konnte. Gleiches gilt für den Mitoseindex bei den scheinoperierten Mäusen; ein wesentlicher Unterschied zu dem Mitoseindex bei den unbehandelten Tieren der Gruppe 5 besteht nicht.

Auffällig bei der Auszählung der markierten Parenchymzellen war jedoch, daß sich vereinzelt in einigen sonst nicht oder sehr gering markierten Präparaten unmittelbar subserös markierte Parenchym-, aber auch Endothel- und Kupffer'sche Zellen fanden, im Vergleich zum übrigen Parenchym in deutlich höherer Anzahl. Es wird vermutet, daß eine solche lokale subseröse Proliferation von Zellen entweder auf taktile Reize oder auf Mikrotraumen mit nachfolgender Regeneration - beides infolge der Operation - zurückzuführen ist (siehe Abbildung 9).

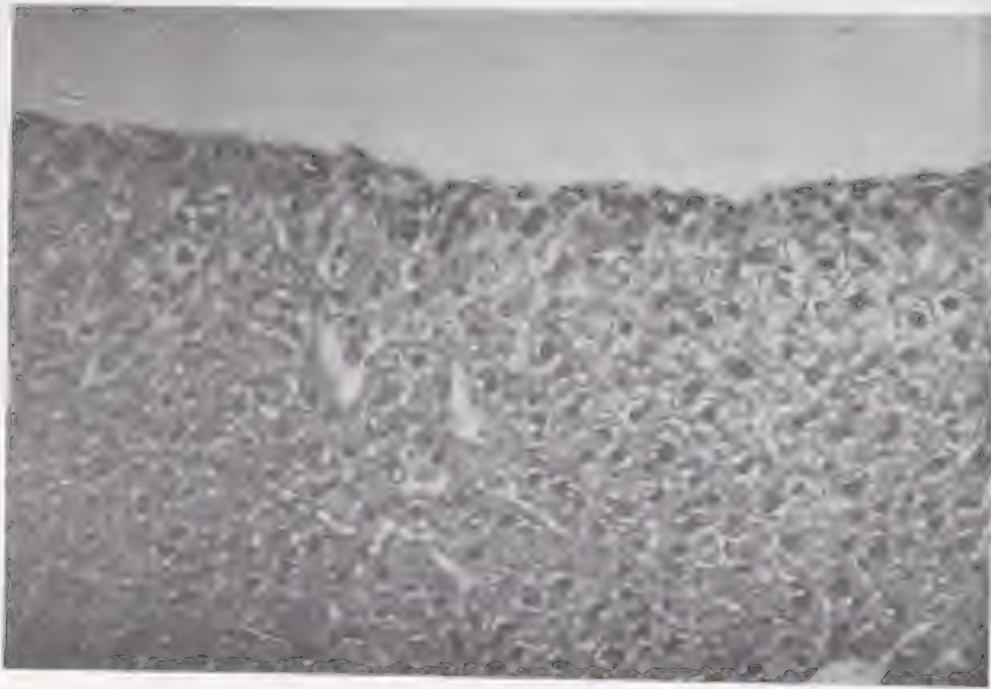


Abbildung 9:

Subseröse Zellproliferation in der Leber. Versuchstier
der Gruppe 3 (scheinoperierte Tiere), operiert 08.08.68,
getötet 68 Stunden später (Vergrößerung 100-fach,
HE-Färbung)

Ausdrücklich muß betont werden, daß die Ergebnisse der Tiergruppen 1 und 2 gemeinsam betrachtet wurden, obwohl sich die beiden Kollektive durch unterschiedliche Operations- und Tötungszeiten unterscheiden. Eine möglicherweise bestehende diurnale Rhythmik, die die teilweise extremen Streuungen der Werte mitbedingen könnte, wurde bisher nicht berücksichtigt. Deshalb wird in Teil 2.2 näher auf Einflüsse durch tageszeitliche Schwankungen eingegangen werden.

2.2 Diurnale Rhythmik

2.2.1 Material und Methode

Bei diesem Versuchsteil handelt es sich um die gleichen Tiere wie im Teil 2.1, die, wie unter 2.1.1.2 beschrieben, in verschiedene Gruppen aufgeteilt worden waren. In der Gruppe 1 befanden sich Tiere, die um 08.00 Uhr morgens teilhepatektomiert und 5 bis 84 Stunden später getötet wurden, in Gruppe 2 solche, die um 08.00 Uhr morgens getötet wurden und 5 bis 84 Stunden vorher operiert worden waren. Diese Versuchsanordnung - über den Tag und die Nacht verteilte Operationen bzw. Tötungen - sollte es ermöglichen, diurnale Einflüsse auf den Markierungs- bzw. Mitoseindex zu untersuchen.

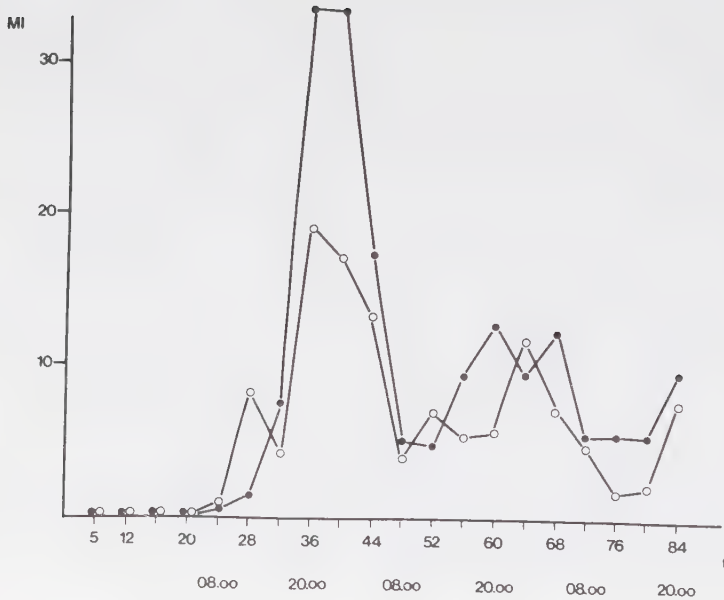


Abbildung 10:

Ordinate: ^3H -TdR-Markierungsindex (Verhältnis der Anzahl markierter Hepatozyten zur Gesamtzahl der Hepatozyten $\times 10^2$) bei teilhepatektomierten Tieren der Gruppe 1 (●) und der Gruppe 2 (○)

Abszisse: Stunden nach Teilhepatektomie bzw. Tageszeit der Tötung (letzteres nur für Gruppe 1 gültig).

Jeder Punkt der Kurve stellt den Mittelwert der Markierungsindices von 2-4 Tieren dar (Einzelwerte siehe Anhang 1). Bei 24, 48 und 72 Stunden gleicher Operations- und Tötungszeitpunkt in Gruppe 1 und 2.

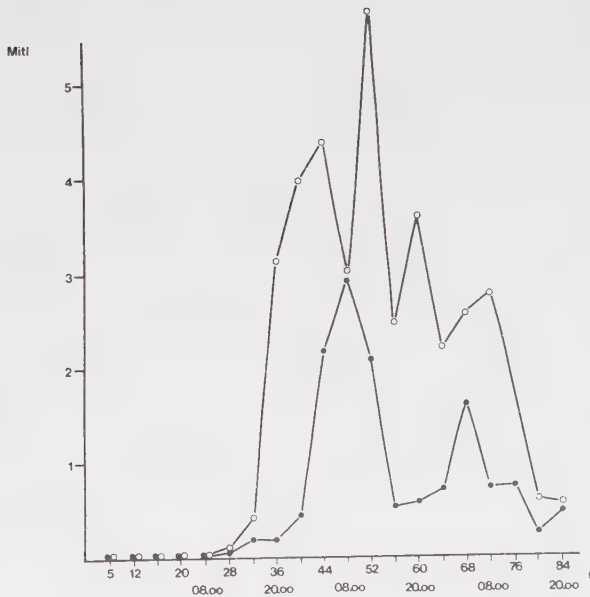


Abbildung 11:

Ordinate: Mitoseindex (Verhältnis der Anzahl der in der Mitosephase befindlichen Hepatozyten zur Gesamtzahl der Hepatozyten $\times 10^2$) bei teilhepatektomierten Tieren der Gruppen 1 (●) und 2 (○)

Abszisse: Stunden nach Teilhepatektomie bzw. Tageszeit der Tötung (letzteres nur für Gruppe 1 gültig)

Jeder Punkt der Kurve stellt den Mittelwert der Mitoseindices von 3-4 Tieren dar (Einzelwerte siehe Anhang 1). Bei 24, 48 und 72 Stunden gleicher Operations- und Tötungszeitpunkt in beiden Gruppen.

2.2.2 Ergebnisse

In Abbildung 10 ist der Markierungsindex der Tiere der Gruppen 1 und 2 gegen die Zeit post operationem aufgetragen. Es ist zu sehen, daß in beiden Gruppen der Beginn der DNA-Synthesephase bei 24 Stunden liegt. Erhebliche Unterschiede der Mittelwerte finden sich im weiteren Kurvenverlauf bei 36, 40, 60, 68, 76 und 80 Stunden nach Hepatektomie.

In Abbildung 11 ist der Mitoseindex der beiden Gruppen gegen die Zeit nach Teilhepatektomie aufgetragen. Auch die Mitose beginnt hier bei beiden Gruppen zum gleichen Zeitpunkt. Im weiteren Kurvenverlauf fällt auf, daß Tiere, die morgens um 08.00 Uhr getötet wurden, generell nach den Mittelwerten und auch nach den Maximalwerten in allen Kollektiven jeweils zum gleichen Zeitpunkt p.o. die höheren Mitoseindices aufweisen. So finden sich auch erhebliche Mittelwertsunterschiede bei 36, 40, 44, 52 bis 62, 72 und 76 Stunden nach der Operation. Bemerkenswert ist bei diesen Ergebnissen vor allem, daß die Tiere, die so operiert wurden, daß sie morgens um 08.00 Uhr getötet wurden, im Vergleich zu den anderen Tieren 8 Stunden später ihren steilen Anstieg des Mitoseindex zu verzeichnen haben. Auffällig ist weiter, daß die beiden Mittelwerte bei 48 Stunden sehr nahe beieinander liegen; beide Tiergruppen wurden zu diesem Versuchszeitpunkt 2 Tage vorher um 08.00 Uhr operiert bevor sie zur gleichen

Tageszeit getötet wurden. Bei 72 Stunden besteht eine solche Koinzidenz der Mittelwerte nicht, wie zu erwarten wäre.

Auch beim Markierungsindex ist die Übereinstimmung der Mittelwerte 24,48 und 72 Stunden nach der Operation auffällig.

In Abbildung 12 ist der Markierungs- bzw. der Mitoseindex der Tiere der Gruppe 1 gegen die Zeit p.o. bzw. die Tageszeit aufgetragen. Der Beginn und das Maximum der DNA-Synthesephase und - mit der beschriebenen Verspätung - der Mitosephase fällt danach sowohl bei der ersten als auch zweiten Welle in die Dunkelperiode. Gleiches ist der Fall beim dritten Wiederanstieg der Kurve am Ende des Versuchszeitraumes.

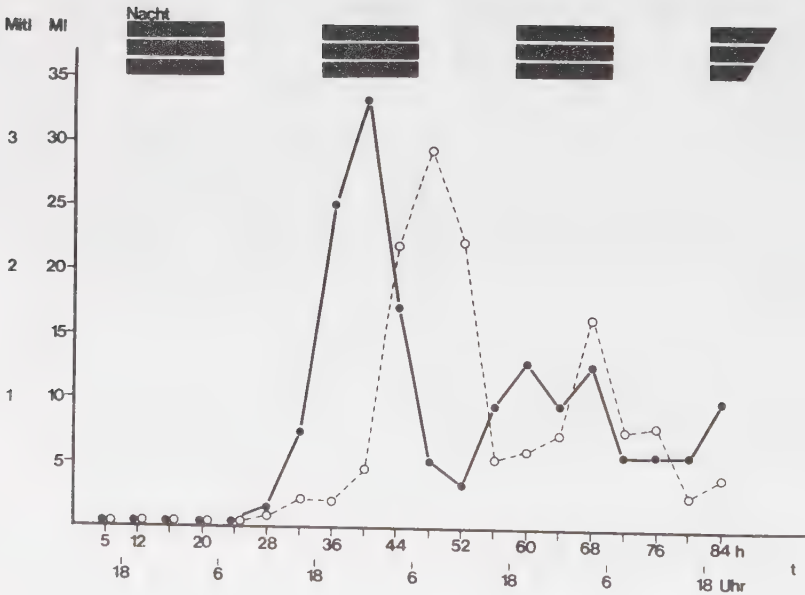


Abbildung 12:

Ordinate: Markierungseindex (●) bzw. Mitoseindex (○)
(Verhältnis der Anzahl markierter (bzw. in der Mitose-
phase befindlicher) Hepatozyten zur Gesamtzahl der Hepa-
tozyten $\times 10^2$) bei teilhepatektomierten Tieren der
Gruppe 1.

Abszisse: Stunden nach Teilhepatektomie bzw. Tageszeit der
Tötung

Jeder Punkt der Kurve stellt den Mittelwert des Markierungs-
index (Mitoseindex) von 2-4 (3-4) Tieren dar (Einzelwerte
siehe Anhang 1).

In Abbildung 13 sind die "physiologischen" Körpergewichtsschwankungen unbehandelter, unmittelbar vor Versuchsbeginn in Einzelkäfige versetzter Mäuse graphisch dargestellt. Insgesamt wurden 25 Mäuse gleichen Alters und Geschlechts in vierstündigen Abständen über 56 Stunden auf einer dafür geeigneten Waage (bei $n = 40$ (Wägevorgänge) $SD \pm 0,01$) gewogen. Die durchschnittlichen Körpergewichtszu- oder -abnahmen in Gramm zwischen zwei Wägevorgängen wurden bestimmt. Das durchschnittliche Ausgangsgewicht der Tiere betrug 23,69 g, die durchschnittlichen maximalen Gewichtsschwankungen des ersten Tages beliefen sich auf 1,09 g, entsprechend 4,6 % des Ausgangskörpergewichtes; das durchschnittliche Maximalgewicht der Tiere während des gesamten Versuchszeitraumes betrug 23,92 g, die durchschnittliche Maximalschwankung der Körpergewichte im Versuchszeitraum war 1,41 g, entsprechend 5,9 % des maximalen Körpergewichtes. Wie aus der Abbildung 12 deutlich hervorgeht, kommt es jeweils ab etwa 16.00 Uhr bis 04.00 Uhr zu einer relativen Körpergewichtszunahme, anschließend bis 12.00 Uhr zu einer relativen Abnahme. Während des gesamten Versuchszeitraumes (von 20.00 Uhr des 1. Tages bis 20.00 Uhr des 3. Tages) kam es zu einer absoluten Gewichtsabnahme von durchschnittlich 0,3 g, das sind 1,3 % des Ausgangsgewichtes. Sämtliche Wägeergebnisse sind im Anhang 1 aufgeführt.



Abbildung 13:

Physiologische Körpergewichtsschwankungen unbehandelter Tiere

Ordinate: Durchschnittliche Zu- bzw. Abnahme des durchschnittlichen Körpergewichts in g (0,1 g entspricht 0,42 % des durchschnittlichen Ausgangskörpergewichts)

Abzisse: Stunden seit Versuchsbeginn bzw. Tageszeit

Jeder Punkt der Kurve ist der Mittelwert von 25 Tieren (Einzelwerte siehe Anhang 1)

2.2.3 Besprechung der Ergebnisse

Aus dem Kurvenverlauf der Markierungsindices der Tiergruppen 1 und 2 ist zu schließen, daß der zeitliche Ablauf der Synthesephase sich bei unterschiedlichen Operations- bzw. Tötungszeitpunkten nicht unterscheidet, wohl aber der absolute Betrag der Mittelwerte der Markierungsindices auf dem Höhepunkt der DNA-Synthesephase. Die Tiere der Gruppe 2, die nach gleichem postoperativem Intervall statt um 08.00 Uhr um 20.00 Uhr oder um 00.00 Uhr getötet worden waren, wiesen zum Zeitpunkt des DNA-Synthesemaximums (36 und 40 h nach Teilhepatektomie) einen um etwa 70 % höheren Markierungsindex auf als die Tiere der ersten Gruppe. t_{G1} bleibt mit 20 Stunden in beiden Gruppen von der diurnalen Rhythmik unbeeinflusst. Zu überlegen wäre jedoch, ob der zunächst flache Anstieg der ersten Synthesewelle (Abbildung 6) nicht tageszeitlich bedingt ist. Ein rascherer Anstieg des Markierungsindex und damit eine größere Synchronie des DNA-Synthesephasenbeginns kann möglicherweise dann erfolgen, wenn bezüglich des Operationszeitpunktes ein homogeneres Tierkollektiv untersucht würde. Die Standardabweichungen in dieser Untersuchung sind allerdings zu groß, um diese Vermutung hinreichend stützen zu können. Ebenso verhält es sich mit der Beobachtung, daß bei 56 und 60 Stunden p.o. die Tiere der Gruppe 1 etwa 3

Stunden früher in die zweite Synthesephase einzutreten scheinen als die der Gruppe 2, die, statt nachts, um 08.00 Uhr morgens getötet wurden. Das Ende dieser zweiten DNA-Synthesephase erfolgt offenbar wieder gleichzeitig, nämlich bei 72 Stunden p.o., um anschließend (vielleicht zu einer 3. Synthesewelle) wieder anzusteigen.

Daraus ist zu schließen, daß durch Festlegung auf einen bestimmten Operationszeitpunkt, und zwar auf den Beginn der physiologischen Ruhephase der Tiere am Vormittag (siehe dazu Abschnitt 3), auch während der zweiten DNA-Synthesewelle eine höhere Synchronie, also eine konstantere Zeit für die G_2 -, M- und die zweite G_1 -Phase, erreicht werden könnte. Diese Vermutung wird auch durch die Tatsache gestützt, daß die Mittelwerte der Markierungsindices der Tiere, die 24, 48 und 72 Stunden p.o. in beiden Gruppen zeitgleich operiert und getötet wurden, sehr gut übereinstimmen (Abbildung 10).

Bei der Betrachtung der beiden Kurven des Mitoseindex fällt auf, daß zum einen die Werte in der Gruppe 2, also bei den Tieren, die um 08.00 Uhr getötet worden waren, generell höher liegen. Im Bereich des Maximums betragen die Unterschiede etwa 100 %. Zum anderen weist

die Mitosekurve der Gruppe 2 einen um etwa 8 Stunden früheren, steilen Anstiegsbeginn auf. Bei wiederum eingeschränkter Aussagekraft wegen der hohen Standardabweichungen könnte daraus geschlossen werden, daß eine hohe, wenngleich auch breite, i.e. geringer synchronisierte Mitosekurve bei genereller Tötung um 08.00 Uhr resultiert, denn am Ende der Aktivitätsperiode besteht physiologischerweise eine erhöhte "natürliche Mitose-tätigkeit"; sollte sich dies so verhalten, muß angenommen werden, daß bei einer bestimmten, die tageszeitlichen Schwankungen betonenden Versuchskonstellation eine Änderung der Dauer der G₂- und/oder der Mitosephase - eben aufgrund diurnaler Rhythmen - die Ursache ist für relativ "asynchrone" Mitosephasen.

Der "natürliche" tageszeitliche Rhythmus des Markierungs- bzw. des Mitoseindex der unbehandelten Tiere und der Einfluß des Operationsstress als solchem (ohne Teilhepatektomie) - ablesbar an den Ergebnissen der scheinoperierten Tiere (Abbildung 8) - ist wegen der geringen absoluten Werte (maximaler MI 0,62 %, maximaler MitI 0,08 % bei der Gruppe 5) zu vernachlässigen.

Am Vorliegen einer tageszeitlichen Schwankung der "basalen" Leberregeneration auch bei der Maus kann nach Durchsicht der Literatur nicht gezweifelt werden (siehe Abschnitt 3); bei relativ kleiner Tierzahl kommt das auch in den Ergebnissen der Gruppe 5 (siehe

Abbildung 14), zumindest was die DNA-Synthesephase betrifft, zum Ausdruck; bei Tötung um 20.00 und 4.00 Uhr finden sich nämlich mehr markierte Zellen als zu den übrigen Zeitpunkten. Dabei liegen die Absolutwerte allerdings sehr niedrig; Hepatozyten in der Mitosephase sind bei der randomisierten Zählung sogar noch sehr viel seltener.

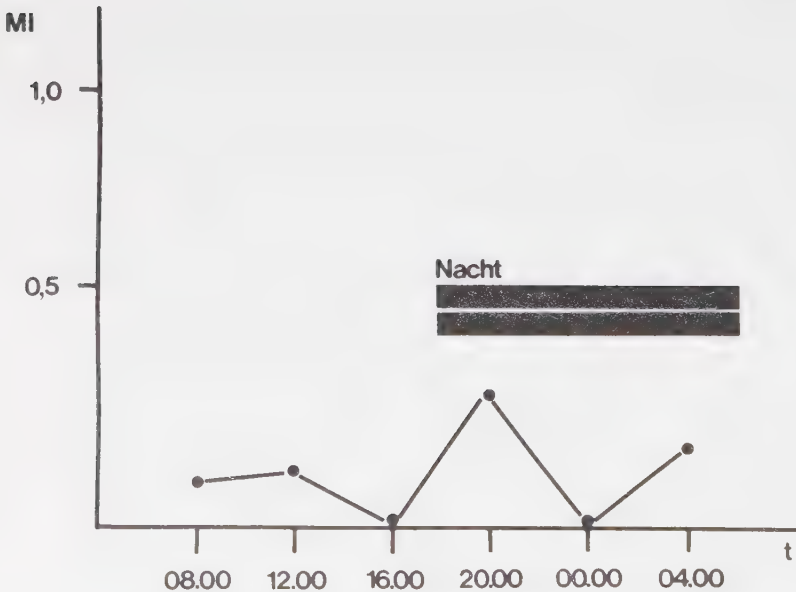


Abbildung 14:

Ordinate: ^3H -TdR-Markierungsindex (Verhältnis der Anzahl markierter Hepatozyten zur Gesamtzahl der Hepatozyten $\times 10^2$) bei unbehandelten Tieren (Gruppe 5)

Abszisse: Tageszeit

Jeder Punkt der Kurve stellt den Mittelwert der Markierungsindices von 3 Tieren dar (Einzelwerte siehe Anhang 1).

Alleine das vierstündige Wiegen der Tiere führt offenbar zu einer schon 1,3-prozentigen Gewichtsabnahme bei unbehandelten Mäusen. Die durchschnittliche maximale Gewichtsabnahme beträgt sogar fast 6 %, offensichtlich mitbedingt durch diurnale Rhythmen (siehe Abbildung 13). Dieser Versuch zeigt außerdem, daß es morgens und tagsüber zu einer relativen Gewichtsabnahme, abends und nachts zu einer Zunahme kommt. Der Grund hierfür liegt sicherlich in der nächtlichen Futteraufnahme bzw. in der Ruheperiode der Tiere tagsüber.

2.3 Intralobuläre Topik

2.3.1 Material und Methode

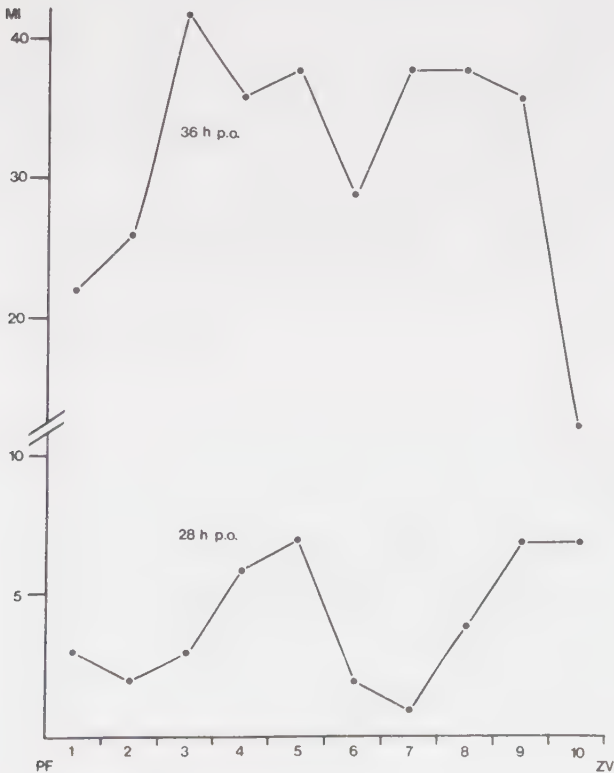
Um intralobuläre Verteilungsunterschiede DNA-synthetisierender Zellen stichprobenartig nachzuweisen, wurden die Präparate von vier Tieren ausgewählt, die 28 (MI 4,1 %), 36 (MI 31,9 %), 48 (MI 6,2 %) und 56 (MI 7,3 %) Stunden vor der Tötung leberteilreseziert worden waren. Bei 400-facher Vergrößerung (Ölimmersionsobjektiv 40-fach und Rasterokular 10-fach) wurden je Präparat mindestens 15 Leberläppchen (nach RAPPAPORT 1976) aufgesucht, in denen die Äste der Vena

hepatica und das Portalfeld mit dem Endast der Pfortader jeweils quer angeschnitten waren. Mit Hilfe eines Okularrasters wurde die Fläche zwischen Portalfeld und Zentralvene in 8 bis 15 Rechtecke mit einer Kantenlänge von $42,6 \mu\text{m} \times 127,8 \mu\text{m}$ aufgeteilt. Da die Anzahl der Rechtecke mit der unterschiedlichen Breite eines Leberläppchens schwankte, wurde die Lage markierter Zellen mit der in einem Standardraster aus 10 Rechteckstreifen verglichen und entsprechend einem der 10 Felder des Einheitsrasters zugeordnet (Methode nach WIRSCHING 1974). Die Kriterien, nach denen eine Zelle als markiert zu werten war, wurden bereits oben beschrieben (2.1.1.6).

2.3.2 Ergebnisse

Wie aus der graphischen Darstellung in der Abbildung 15 ersichtlich, finden sich bei einem Gesamtmarkierungsindex von 4,1 % am Beginn der Synthesephase (28 Stunden nach der Operation) wenige markierte Zellen, die sich ohne deutliche Betonung einer bestimmten Läppchenregion unregelmäßig mit zwei Maxima in der Lobulusmitte und perivenös verteilen.

Zum Zeitpunkt der maximalen DNA-Synthesetätigkeit 36 Stunden nach Hepatektomie bei einem Markierungsindex von 31,9 % der Hepatozyten ist eine gleichmäßig hohe Anzahl markierter Zellen in allen Teilen des Leberlappchens nachweisbar bei einer relativ geringen Zahl in unmittelbarer Nähe des Portalfeldes. Eine deutliche und auffällige geringere Zahl markierter Zellen weist das Rasterfeld 10, das direkt neben den Ästen der Vena hepatica liegt, auf.



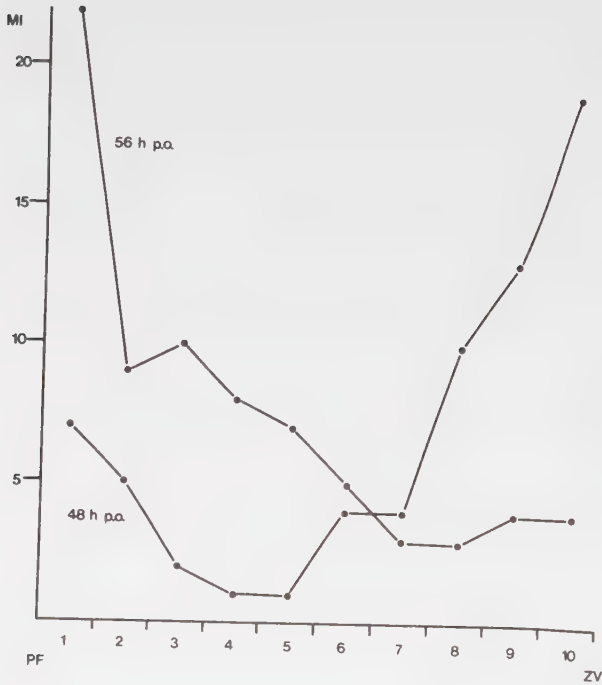


Abbildung 15 a (links) und 15 b (oben)

Intralobuläre Verteilung markierter Zellen zu 4 ausgewählten Zeitpunkten

Ordinate: ^3H -TdR-Markierungsindex (Verhältnis der Anzahl markierter Hepatozyten zur Gesamtzahl der Hepatozyten $\times 10^2$) bei vier ausgewählten Tieren 28 und 36 (Abb. 15a), 48 und 56 (Abb. 15b) Stunden nach Teilhepatektomie

Abszisse: Rasterfelder 1-10 zwischen Portalfeld und Ast der Vena hepatica

Jeder Punkt der Kurve ist der Mittelwert der Markierungsindices eines Stadardrasterfeldes von 20 (28 h p.o.) bzw. 17 (36, 48 und 56 h p.o.) ausgezählten Leberlobuli.

Am Ende der ersten durchlaufenen DNA-Synthesephase 48 Stunden nach Teilhepatektomie weisen die den Ästen der Vena hepatica benachbarten Felder 8,9 und 10 eine erheblich höhere Anzahl DNA-synthetisierender Zellen als der mittlere Läppchenbereich auf, der zu diesem Zeitpunkt den niedrigsten Markierungsindex unter den vier ausgewählten Präparaten besitzt, während sich im periportalen Bereich (schon wieder?; siehe 2.3.3) ein höherer Markierungsindex zeigt, der allerdings nur etwa ein Drittel desjenigen im 10. Rasterfeld beträgt.

Zu Beginn der zweiten Synthesewelle 56 Stunden nach der Operation sind im ersten Raster unmittelbar periportal etwa 10-mal mehr markierte Zellen nachzuweisen als in den einzelnen Feldern der venösen Lobulushälfte. In der restlichen portalen Hälfte dagegen findet sich etwa ein Viertel der Zahl markierter Zellen wie im ersten periportalen Feld.

2.3.3 Besprechung der Ergebnisse

Aus diesen Ergebnissen läßt sich schließen, daß 28 Stunden nach partieller Hepatektomie am Beginn der ersten großen Synthesephase in diesem Versuch eine Synthesetätigkeit keine besondere Bevorzugung einer

bestimmten Läppchenregion zeigt. Die Vermutung, daß das Maximum der Proliferation in Läppchenmitte und perivenös eine schon fortgeschrittenere DNA-Synthesephase in diesem Falle anzeigt, kann wegen der absolut geringen Zahl der Zellen nicht bestätigt werden.

Am Scheitelpunkt des DNA-Synthesemaximums bei 36 Stunden dagegen scheint eine gleichmäßige DNA-Synthesetätigkeit im gesamten Leberlobulus abzulaufen, wobei hier die beiden portal angrenzenden Felder eine etwas geringere Syntheserate aufweisen. Auffällige Ausnahme in diesem Präparat ist die auf weniger als die Hälfte verminderte DNA-Synthesetätigkeit unmittelbar perivenös, was auf eine hier verspätete, wenn nicht gar absolut verminderte DNA-Synthese hindeutet.

Daß es sich eher um eine Verzögerung der DNA-Synthese handeln dürfte, zeigt die lobuläre Verteilung bei 48 Stunden p.o. am Ende der ersten DNA-Synthesewelle. Hier ist in den drei an die Zentralvene angrenzenden Feldern eine, im Feld 10 sogar 20-mal, höhere Markierungsdichte als im Feld 5 in Läppchenmitte vorzufinden. Der zu beobachtende Kurvenabfall auf der portalen Seite zur Lobulusmitte hin könnte auf eine bereits wieder beginnende, zweite DNA-Synthesephase der dort befindlichen Hepatozyten hinweisen.

Diese Vermutung wird unterstützt durch die Verteilung 56 Stunden nach Teilhepatektomie. Am Beginn der zweiten DNA-Synthesewelle ist hier periportal eine erhöhte DNA-Synthesetätigkeit nachzuweisen, die zum Ast der Vena hepatica hin kontinuierlich abnimmt.

3 ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION

Eine große Zahl von Untersuchungen liegt über die Leberzellproliferation und ihre intralobuläre Heterogenität nach einer partiellen Hepatektomie am Versuchsmodell der Rattenleber vor (GRISHAM 1962; OEHLERT et al. 1962; BUCHER und SWAFFIELD 1964; STÖCKER 1966; BUCHER 1967 a, 1967 b; FABRIKANT 1968; RABES und TUCZEK 1970; TUCZEK 1970; GILBERT 1972; RABES et al. 1972; TUCZEK und RABES 1973 a, 1973 b; RABES et al. 1973; WIRSCHING 1974; RABES 1976; RABES et al. 1976; RABES 1978). Die dabei festgestellten Zellzykluszeiten betragen für t_{G_1} 20 Stunden (RABES et al. 1972), t_s 7,2 bis 8,5 Stunden, t_{G_2} 2 bis 3 Stunden, $t_M = 0,8$ bis 2 Stunden (Literatur bei RABES 1976) und für t_C 33 Stunden (RABES et al. 1972).

Für die Maus jedoch liegen solche ausgedehnten Untersuchungen nicht vor. Wie auch aus dem Anhang 2 ersicht-

lich, wurden bei unterschiedlichen Mäusestämmen mit unterschiedlichem Alter und Geschlecht Untersuchungen, die eine Markierung proliferierender Hepatozyten in der S-Phase nach partieller Hepatektomie mit radioaktiven Substanzen bei teilweise anderen Versuchszielen zum Gegenstand hatten, bisher von BARNUM et al. (1957), LESHER et al. (1960), LAHTIHARJU und TEIR (1964), BADE et al. (1966), FABRIKANT (1967), CHERNOZEMSKI und WARWICK (1970), LIOZNER und MARKELOVA (1971), HEINIGER et al. (1971), FAKTOR (1971), STREFFER und SCHOLZ (1972), LEWAN et al. (1975), VINCENT et al. (1976), LORUP (1977b), TSUDA et al. (1979), ITZE et al. (1979), YNGNER et al. (1979 a, 1979 b, 1980), FAKTOR et al. (1980), SOBOTKA et al. (1980), TUCZEK et al. (1981) und von einigen russischen Autoren (siehe Anhang 2) durchgeführt. Bei diesen und anderen Autoren (LEWAN 1971; URYVAEVA und FAKTOR 1974; OBERLEY et al. 1978) werden DNA-Synthesemaxima zwischen 32 und 48 Stunden nach Hepatektomie angegeben, wobei diejenigen Autoren, die größere Tierzahlen und kleinere Tötungsabstände in ihren Versuchen wählten, hauptsächlich Maxima zwischen 36 und 42 Stunden fanden. VINCENT et al. (1976) finden ein Maximum der DNA-Synthese bei bereits 24 Stunden (bei 6-stündigen Tötungsabständen und fehlender Angabe der Tierzahl), STREFFER und SCHOLZ (1972) zwei gleichhohe Maxima bei 50 und 64 Stunden. Weitere Autoren, die ebenfalls eine

zweite, jedoch kleinere Synthesewelle beschreiben, sind BADE et al. (1966) bei 60 Stunden, ITZE et al. (1979) bei 72 Stunden und TUCZEK et al. (1981) bei ebenfalls 72 Stunden. Auch nach den hier vorgelegten Befunden kann es keinen Zweifel geben, daß es bei der Leberzellproliferation nach partieller Hepatektomie bei Mäusen ebenso wie bei Ratten (RABES et al. 1972) zu einer solch zweiten Welle kommt. Daß in den vorgelegten Ergebnissen die zweite DNA-Synthesewelle ihr Maximum bei 64 Stunden erreicht kann damit erklärt werden, daß andere Autoren zum einen einen anderen Versuchsansatz hatten (ITZE et al. 1979), andererseits ein erheblich geringeres Tierkollektiv auswerteten (BADE et al. 1966; TUCZEK et al. 1981). Außerdem wurden unterschiedliche Mäusestämme mit verschiedenem Alter und Geschlecht verwendet, was sicherlich auch bei der Maus (CHERNOZEMSKI und WARWICK 1970: um 6 Stunden verspätete Synthesephase bei weiblichen Tieren; STRAUBE und PATT 1961; LANE et al. 1970) eine mitunter erhebliche Rolle spielen kann, wie dies für die Ratte vielfach beschrieben wurde (BUCHER 1963; BUCHER und SWAFFIELD 1964; BUCHER et al. 1964; BULLOUGH 1965 (Review); BUCHER 1967 a, 1967 b). Nicht nur Alters- und Geschlechtsunterschiede sind bei der Betrachtung der Zeitpunkte und des Ausmaßes der DNA-Synthese- und Mitosephasen zu berücksichtigen, sonder beispiels-

weise auch Außentemperatur (PETERS 1962 a), Futterart (LEDUC 1949); BULLOUGH 1949; PETERS 1962 b), Fütterungszeiten (BARBIROLI und POTTER 1971), Versuchstiergewicht (PETERS 1962 b) und natürlich die Tageszeit (siehe unten).

Die Angaben in der Literatur über den Zeitpunkt der ausgeprägtesten Mitoseaktivität in der Restleber (siehe Anhang 2) weichen bei Werten von frühestens dem 1. Tag p.o. (STOLAR und ANDERSON 1980) und spätestens dem 4.Tag p.o. (OBERLEY et al. 1978) erheblicher als die Angaben über das Synthesemaximum voneinander ab. Die häufigsten Angaben liegen bei am ehesten zu vergleichenden Versuchsaufbau zwischen 44 und 66 Stunden (YOKOYAMA et al. 1953: 3. Tag, Beginn bei 48 Stunden; BARNUM et al. 1957: 56 Stunden; LESHER et al. 1960: 48 Stunden; GEL'SHTEIN 1963: 48 Stunden; RUSSO und ECHAVE LLANOS 1964: 44 Stunden; BADE et al. 1966: 42 - 48 Stunden; JOHNSON 1969: 3.Tag; HEBY und LEWAN 1971: 40-50 Stunden; CHERNOZEMSKI und WARWICK 1970: 46 Stunden (männliche Tiere), 51 Stunden (weibliche Tiere); LIOZNER und MARKELOVA 1971: 44 Stunden; LOGINOV et al. 1976: 44 -45 Stunden; MOHANTY et al. 1978: 48 Stunden; CARTHEW 1981 a, 1981 b: 66 Stunden), einige Autoren berichten über eine zweite Mitosewelle (RUSSO und ECHAVE LLANOS 1964: 68 Stunden; HEBY und LEWAN 1971: am Morgen des 4. Tages; MOHANTY et al. 1978: 72 Stunden). LIOZNER und MARKELOVA (1971) beschreiben

einen zweiten Peak bei 81 und einen dritten bei 101 Stunden. Diese Angaben stimmen mit den in dieser Arbeit gefundenen Werten (Maximum bei 52 Stunden mit den drei höchsten Mittelwerten des Mitoseindex 44,48 und 52 Stunden p.o.) recht gut überein. Wiederum aufgrund der großen Zahl der bei diesem Versuch verwendeten Tiere und aufgrund des systematischen Versuchsaufbaues, der, im Gegensatz zu den meisten anderen Arbeiten, allein der Analyse des Proliferationsverhaltens der Hepatozyten ohne Beeinflussung beispielsweise durch Bestrahlung, Tumorimplantation oder Cancerogengabe (Literatur siehe Anhang 2) diente, sind diese Mitosezeitpunkte sicherlich recht genau. Mit großer Sicherheit können die oben genannten extremen Zeitangaben für das Mitosemaximum ausgeschlossen werden. In dem Versuchszeitraum dieser Arbeit (5 bis 84 Stunden) fand sich kein Anhalt für das Auftreten einer verschiedentlich beschriebenen weiteren Mitosewelle; die beschriebene zweite DNA-Synthesewelle ließe bei gleicher G_2 - und Mitosephasenzeit des zweiten Zellzyklus eine erneute Mitosewelle bei etwa 72 bis 76 Stunden p.o. (Beginn) bzw. 80 bis 84 Stunden erwarten. Möglicherweise jedoch ist der unregelmäßige Verlauf der Kurve der Mittelwerte der Mitoseindices ab 56 Stunden p.o., in der geglätteten Kurve deren Schulter, der Ausdruck der auf die zweite

Synthesewelle folgenden zweiten, "verfrühten" Mitosephase. Dies läßt in erster Linie an eine verkürzte G_2 -Phase denken, eine Vermutung, die auch LIOZNER und MARKELOVA (1971) äußern.

Entsprechend den Angaben über die Maxima der ersten DNA-Synthese- und Mitosewelle finden sich in der Literatur Hinweise auf die Dauer der einzelnen Zellzyklusphasen der nach partieller Hepatektomie regenerierenden Restleber. Danach beträgt die G_1 -Phase 20 (FAKTOR et al. 1980), 21-37 (LIOZNER und MARKELOVA 1971), 24 (LORUP 1977 b), 27-28 (LOGINOV et al. 1976), 28 (FAKTOR 1978) oder 30-32 Stunden (CHERNOZEMSKI und WARWICK 1970), die S-Phase 7 bis 8 Stunden (PILGRIM und MAURER 1962, 1965; FABRIKANT 1967; FAKTOR 1971; LIOZNER und MARKELOVA 1971; URYVAEVA et al. 1979; FAKTOR et al. 1980), die G_2 -Phase mindestens 1 Stunde 40 Minuten (FAKTOR 1971) bzw. 5 Stunden (LIOZNER und MARKELOVA 1971; nach früheren Untersuchungen 9 - 10 Stunden) oder 6 - 12 Stunden (BARNUM et al. 1957) und die Mitosephase 1 - 2 Stunden (LEWAN 1971). FABRIKANT (1967) gibt eine G_2^M 1/2 Zeit von 3 - 4 Stunden an, LOGINOV et al. (1976) eine SG_2^M 1/2-Zeit von 17 bis 18 Stunden. Bis auf die Dauer der G_1 -Phase findet sich also eine Übereinstimmung bzw. keine Widersprüchlichkeit dieser Arbeit mit der vorliegenden Literatur.

Daß dennoch gewisse Unterschiede in der Literatur bezüglich der Zeitspannen der einzelnen Zellzyklusphasen bestehen, beruht, neben den oben schon erwähnten Parametern, sicherlich auch auf dem unterschiedlichen Grad der Leberteileresektion bei den verschiedenen Autoren und auf einer mangelnden Vergleichbarkeit von Versuchen aufgrund einer fehlenden verbindlichen anatomischen Nomenklatur für die Leberlappen der Maus. So wird in der englischsprachigen Literatur bei der Beschreibung der Methode eine Resektion "of the median and left lobes" angegeben, ohne daß der Resektionsgrad mitgeteilt würde. Eine Feststellung, ob nun 2 oder 3 Lappen der Leber entfernt wurden, ist damit nicht möglich. Im Abschnitt 2.1.1.3.2 dieser Arbeit wird deshalb (nach HOFFMANN 1956) eine eindeutige Bezeichnung der einzelnen Leberlappen vorgeschlagen.

Oftmals wird lediglich die Durchführung einer Zweidrittelleberteileresektion nach HIGGINS und ANDERSON (1931) beschrieben, ohne daß eine Benennung der resezierten Lappen erfolgt. Daß es sich jedoch nicht wirklich um eine Zweidrittelresektion handelt, wenn als Methode diejenige von HIGGINS und ANDERSON angegeben wird, läßt sich daraus schließen, daß zum einen offensichtlich keine Messung, sondern eine Schätzung des Resektionsgrades erfolgt ist und zum anderen einige Autoren (ROSENE 1968; STREFFER und SCHOLZ 1972;

GRIMMEL et al. 1974; DIXIT und RAO 1980) zwar die Resektionsmethode nach HIGGINS und ANDERSON als die von ihnen durchgeführte zitieren, andererseits aber einen Resektionsgrad zwischen 30 % und 50 % angeben (siehe dazu Anhang 2).

Die hier in Abschnitt 2.1.1.4 vorgelegten Ergebnisse zeigen, daß die Entfernung des Lobus sinister lateralis et medialis und des Lobus dexter medialis zu einer 71,4 prozentigen Resektion führt; sollten auch die processus papillares mit einbezogen werden (siehe unten), beträgt der Resektionsgrad 78,4 %.

Weiterhin dürfte die Unterschiedlichkeit der Versuchsergebnisse verschiedener Autoren in hohem Maße auf der "Fragilität" der Maus als Versuchstier beruhen, die aus einer, wie dargestellt, bereits hohen physiologischen Körpergewichtsschwankung, einer erheblichen postoperativen Gewichtsabnahme und einer hohen Operationsletalität abzulesen ist. Gerade auf den letzten Punkt wird in der Literatur nur selten eingegangen; FABRIKANT (1967) hält sie für vernachlässigbar. LORUP (1977 a, 1977 b) spricht von einem meist 100 %-igen Überleben seiner Tiere, die "zur Reduzierung der postoperativen Letalität" nach der Operation auf ein elektrisches Heizkissen gelegt wurden. BARNUM et al. (1957) dagegen gibt eine postoperative Letalität von 22,4 % trotz der Zugabe

von Dextrose ins Trinkwasser an; auch LESHER et al. (1960) beobachten eine Letalität von 25 %, GEL'SHTEIN (1963) und ECHAVE LLANOS und SAFFE (1963) eine solche zwischen 15,7 und 19,2 %, LIOZNER und MARKELOVA (1971) eine zwischen 19,7 % und 20,9 %. CHERNOZEMSKI und WARWICK (1970) nehmen Versuchstieren, die keine "schnelle Erholung" zeigen, die ikterisch werden, die mehr als 8 % postoperativen Gewichtsverlust aufweisen und diejenigen, bei denen die Operation nicht komplikationslos war, aus dem Versuch; aus den Angaben der Autoren errechnet sich eine Letalität zwischen 23,8 % und 27,4 %. Sie geben ihren operierten Tieren, wie auch TSUDA et al. (1979) und MOHANTY et al. (1978), eine wässrige Zuckerlösung in verschiedener Konzentration unterschiedlich lange. Eine Fettsucht (GRIMMEL et al. 1974) auch bei einer lediglich 30- bis 40-prozentigen Resektion, eine präoperative Gammabestrahlung (LESHER et al. 1960), Fasten (YOKOYAMA et al. 1953) oder gar eine Vorbehandlung mit Cancerogenen (GEL'SHTEIN 1963) steigern die postoperative Letalität bis auf 54,2 %.

Außer den erwähnten Maßnahmen wie Wärmezufuhr und Gabe von Zuckerlösung per os findet sich in der Literatur nur noch bei VERITY et al. (1975) ein Hinweis, wie die postoperative Letalität gesenkt werden kann: den Tieren wird unmittelbar postoperativ 1 ml 0,9 %-ige

Kochsalzlösung subkutan injiziert. Nach den für diese Arbeit durchgeführten Versuchen scheinen solche Maßnahmen sinnvoll, gerade unter dem Aspekt, daß bei weiterführenden Versuchen zusätzlich schädigende Agentien auf die Tiere einwirken werden. Sie sollten etwa folgendermaßen standardisiert werden: Ernährung der Tiere mit Standarddiät und Wasser ad libitum bis unmittelbar vor der Operation, intraoperative Gabe von 1 ml warmer physiologischer Kochsalzlösung subkutan (unmittelbar nach Absetzen der Leberlappen), Wärmezufuhr beispielsweise mittels einer Heizlampe von kontinuierlich 35°C für 4 Stunden postoperativ und Gabe einer 10 %-igen Glukoselösung im Trinkwasser über 24 Stunden, also bis zum Beginn der Synthesephase und der relativen Körpergewichtszunahme (siehe Abbildungen 1 und 6).

Im Abschnitt 2.1.1.3.6 wurde auf die Parameter, die eine regelrechte postoperative Erholung anzeigen, bereits eingegangen. Es sind dies der Zeitraum, der vergeht, bis das Tier unmittelbar nach Operation und Narkose wieder eine befriedigende Agilität, die eine Nahrungsaufnahme ermöglicht, zeigt und das Ausmaß der späteren postoperativen Erholung. Diese ist ebenfalls objektivierbar am Grade der Agilität und durch die Körpertemperatur. Auch für BARNUM et al. (1957) ist die rektal gemessene Temperatur ein Maß für das post-

operative Wohlergehen. Außerdem kann der Fellzustand die postoperative Erholung anzeigen. Eine Auffälligkeit schon einer dieser Parameter erfordert eine Herausnahme des Tieres aus dem Versuch, denn das Tier würde nur wenige Stunden oder Tage überleben. Die Bestimmung und Beurteilung des postoperativen Wohlergehens allein aufgrund der Körpergewichtsabnahme (wie bei YOKOYAMA et al. 1953) ist hingegen nicht angebracht, denn es besteht, wie die durchgeführten Versuche zeigten, zum einen eine erhebliche tageszeitliche Schwankung des Körpergewichts und zum anderen keine Beziehung zwischen einer überdurchschnittlichen postoperativen Gewichtsabnahme und einer erhöhten Operationsletalität oder einer verzögerten oder verminderten Leberregeneration. Sollte die Gewichtsabnahme allerdings über 20 % betragen, so sollte das Tier einer genauen Untersuchung unterzogen werden und bei geringsten sonstigen Auffälligkeiten ebenfalls aus dem Versuch ausscheiden.

Neben vielen weiteren Faktoren (LEDUC 1964) dürfte vor allem auch das Ausmaß der Resektion zu unterschiedlichen Ergebnissen verschiedener Autoren beitragen, besonders wenn subtotaler Resektionen durchgeführt wurden. An der Ratte wurde nach wiederholter (SIMPSON und FINCKH 1963; HARTMANN 1981) oder subtotaler Resektion (WEINBREN und TAGAZADEH 1965; TUCZEK 1970; TUCZEK und

RABES 1971) eine Veränderung des Proliferationsverhaltens bis hin zum Verlust der Proliferationsfähigkeit mehrfach beschrieben. Es gibt keinen Hinweis, daß dies bei der Maus anders sein sollte. Infolge von Schocknekrosen oder bei operationsbedingten Nekrosen durch Variationen der arteriellen oder venösen Versorgung (FROUND 1959) oder bei Nekrose eines oder beider Processus papillares infolge fehlerhafter Ligaturen der Leberwurzel ist die Grenze zu einem über 80 %-igen oder subtotalen Verlust an Leberparenchym mit gravierenden Folgen für den Ablauf der Regeneration relativ schnell erreicht (siehe Tabelle 5). Andererseits besitzt ischämisches (GRÖZINGER 1971) oder nekrotisches (TEIR 1961; LEDUC 1964) Gewebe auch eine wachstumsfördernde Wirkung. Weitere Einflüsse wie Alter, Gewicht, Geschlecht, Stamm oder Ernährung wurden bereits besprochen; zu berücksichtigen bei der Diskussion verschiedener Versuchsergebnisse vergleichbarer Experimente ist sicherlich auch die Art und Weise der Anwendung von radioaktiven Substanzen, hier im Besonderen des ^3H -TdR, dessen unterschiedlicher Einbau (BUCHER et al. 1964; HINRICHS et al. 1964; BRYANT 1966), Dosierung im Hinblick auf die damit verbundene Strahlenbelastung (LESHER et al. 1960; FABRIKANT 1967), Verfügbarkeit (HUGHES et al. 1958; DIDERHOLM et al. 1962) und Anwendungsmodus (Pulsmarkierung, Dauermarkierung, Dauerinfusion) wegen seines regenerationsinhibitorischen Effekts (GRISHAM 1960) von nicht zu vernachlässigender

Bedeutung sind.

Nicht zuletzt können tageszeitliche Rhythmen einen Einfluß auf das Proliferationsverhalten der Leber nach Teilresektion ausüben; ihre Auswirkungen auf die DNA-Synthese und Mitose bei Ratte und Maus wurden vielfach beschrieben (HIGGINS et al. 1933; WILSON 1948; BULLOUGH 1948, 1965; JAFFE 1954; BARNUM et al. 1958; HALBERG et al. 1958; HALBERG und BARNUM 1961; KRASILNIKOVA 1962; BADE und ECHAVE LLANOS 1963; RUSSO und ECHAVE LLANOS 1964; PILGRIM et al. 1965; POTTER et al. 1966, 1968; GÜNTHER et al. 1968; KLINGE und MATHYL 1969; ECHAVE LLANOS und NASH 1970; ECHAVE LLANOS et al. 1971 b; BARBIROLI und POTTER 1971; SCHULTE-HERRMANN 1973; BARBASON und VAN CANTFORT 1973; WIRSCHING 1974). Die in 2.2 besprochenen Ergebnisse bestätigen die vielfach gemachten Beobachtungen, daß es gegen Ende der Wachperiode der Tiere frühmorgens zu einer verstärkten Mitose-tätigkeit kommt, an deren Beginn spätabends zu einer verstärkten Synthesetätigkeit. Die Ergebnisse der Markierungs- und Mitoseindices zeigen einmal, daß die größten Differenzen dann auftreten, wenn eines der beiden Tierkollektive nachts operiert wurde, zum anderen, daß Tiere, die morgens getötet wurden, fast generell hohe Mitoseindices zeigen. Diese Überlegungen führen zu der Folgerung, auch bei Versuchen zur Leberregeneration bei der Maus in Berücksichtigung der diurnalen Rhythmik einen während des Versuches konstanten Opera-

tionszeitpunkt- und zwar während des Tages - festzulegen. Dabei erscheint die Zeit zwischen 8.00 Uhr und 12.00 Uhr, wie meist praktiziert, als besonders geeignet. Eine Berücksichtigung einer basalen, i.e. einer ohne eine Resektion ablaufenden Leberzellproliferation ist aufgrund ihrer sehr geringen absoluten Größe (siehe auch EDWARDS und KLEIN 1961) nicht erforderlich. Gleiches gilt für die Zellproliferation, die allein durch eine Laparotomie, also durch eine Scheinoperation, hervorgerufen wird.

Bei der Betrachtung der intralobulären Verteilung der zu bestimmten Zeitpunkten p.o. in der DNA-Synthesephase befindlichen Hepatozyten zeigt sich, daß, in Übereinstimmung mit den Befunden an der Ratte (GRISHAM 1962, FABRIKANT 1968; RABES und TUCZEK 1967; RABES und TUCZEK 1970; RABES et al. 1973; WIRSCHING 1974; RABES et al. 1976), es auch bei der Maus zu einer zeitlich unterschiedlichen Regeneration der einzelnen Läppchenareale kommt. Bereits v. MEISTER (1894) weist auf das "starke Wachstum der peripherischen Zellen" hin. FISHBACK (1929) war das frühere Erscheinen von Mitosefiguren in der peripheren Läppchenzone aufgefallen. GRISHAM (1962) und FABRIKANT (1968) beschreiben übereinstimmend in zeitlicher Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt in der periportal Zone vor allem in der frühen Regenerationsphase eine erheblich ausgeprägtere

Synthesetätigkeit der Parenchymzellen. Auch RABES und TUCZEK (1967, 1970) und RABES et al. (1973) finden eine topisch unterschiedliche Regeneration und zwar solcherart, daß als Folge eines zirkulatorisch bedingten Mikromilieus (in Berücksichtigung des Rappaport'schen Läppchenmodells (RAPPAPORT 1976)) eine DNA-Synthesetätigkeit der Zelle früher in den periportalaren Arealen abläuft (unter Aussparung des direkt am Glisson'schen Feld gelegenen Areals) und erst mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung auch in den perivenösen Läppchenanteilen. Die hier durchgeführten Untersuchungen stehen mit diesen und anderen Arbeiten (RABES et al. 1976) in guter Übereinstimmung und gestatten anzunehmen, daß auch bei der Maus dasselbe intralobuläre Verteilungsmuster DNA-synthetisierender Zellen nach partieller Hepatektomie wie bei der Ratte auftritt und somit auch, was die Blutzirkulation im Läppchen betrifft, ein identisches Läppchenmodell angenommen werden muß. Zudem haben auch für die Maus bereits BADE et al. (1966) beschrieben, daß die DNA-Synthese der Leberzellen der Maus demselben Gradienten "von der Peripherie zum Läppchenzentrum" folgt, wie das schon früher für die Ratte von GRISHAM (1962) und OEHLERT et al. (1962) beobachtet worden war. Auch LORUP (1977 b) findet bei der Maus und bei Einteilung des Leberläppchens nach Fabrikant (FABRIKANT 1968) anfänglich eine Konzentration markierter Zellkerne

in der portalnahen Zone 1 und eine dann erst folgende Ausdehnung der Regeneration in Richtung auf den effektanten Pol des Lobulus.

Die Maus als Modell für standardisierte Versuche zur Leberregeneration ist in letzter Zeit von zunehmendem Interesse. Dies gilt insbesondere für Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Proliferation und Cancergenese (u.a. RABES et al. 1982; Literaturübersicht siehe Anhang 2). Der Grund hierfür liegt in den Vorteilen der Maus gegenüber der Ratte als Versuchstier. In erster Linie sind dies die Verfügbarkeit besonders genetisch determinierter Mäusestämme und die Möglichkeit, mit größeren Tierzahlen experimentieren zu können und damit aussagekräftigere Ergebnisse als bei den bisher üblichen Versuchstieren zu gewinnen.

4 ZUSAMMENFASSUNG

Die Leberteilresektion zur Induktion eines partiell synchronisierten Regenerationsvorganges stellt ein vor allem an der Ratte vielgeübtes Verfahren dar. An der Maus wurden solche Untersuchungen bisher nur vereinzelt an kleinen Tierkollektiven durchgeführt, meist ohne den Ablauf der Leberzellproliferation und seine Dauer systematisch zu bestimmen.

In dieser Arbeit erfolgt zunächst eine anatomiegerechte, eindeutige Benennung der einzelnen Leberlappen. Bei Entfernung dreier Lappen wird ein Resektionsgrad von 71 % erreicht; dies entspricht 3,1 % des ursprünglichen Körpergewichtes.

Auf die Operationstechnik, ihre Komplikationen und die Letalität (28 %) wird ausführlich eingegangen. Die postoperative Gewichtsabnahme, die im Mittel 12 % des Ausgangsgewichtes beträgt, weist keine eindeutige Beziehung zum Markierungs- und Mitoseindex auf, wobei allein diurnale Körpergewichtsschwankungen bis zu maximal 8 % des Körpergewichtes betragen. Mögliche Maßnahmen zur Senkung der Letalität (Schockprophylaxe) werden diskutiert, eine Standardisierung hinsichtlich Operationszeitpunkt (08.00 Uhr bis 12.00 Uhr) und postoperativer Behandlung (Volumensubstitution, Energie- und

Wärmezufuhr) wird vorgeschlagen.

Im proliferationskinetischen Versuchsteil wurden 160 C3H-Mäuse nach 70 %-iger Teilhepatektomie zu 20 Zeitpunkten 5 bis 84 Stunden später getötet, nachdem vorher eine Pulsmarkierung der DNA-Synthesephase mittels ^3H -TdR erfolgt war.

Danach fand sich ein t_{G_1} von etwa 20 Stunden, ein t_s von 8 Stunden, ein erstes DNA-Synthesemaximum bei 36-40 Stunden und eine zweite niedrigere Synthesewelle bei 64 Stunden. Das Maximum der Mitose lag bei 48 Stunden nach der Operation. Diese Ergebnisse, die bis auf die G_1 -Phasendauer gut mit den Zellzykluszeiten der Ratte korrelieren, werden mit den in der Literatur für Maus und Ratte beschriebenen verglichen. Der wahrscheinliche Grund für das längere t_{G_1} , ein höherer Operationsstress für die Maus als dem fragileren Versuchstier, wird diskutiert.

Die Betrachtung der tageszeitlich bedingten Unterschiedlichkeit des Markierungs- bzw. Mitoseindex zeigt, daß eine vermehrte DNA-Syntheserate nachts und eine höhere Mitoserate frühmorgens besteht. Deshalb wird empfohlen, den Operationszeitpunkt auf den Vormittag zu legen.

Markierungs- und Mitoseindex bei scheinoperierten und unbehandelten Tieren zeigen, daß die basale Proliferationsrate und ein Einfluß der physiologischen diurnalen Rhythmik vernachlässigt werden kann.

Bei der stichprobenartigen Untersuchung einer unterschiedlichen intralobulären Verteilung DNA-synthetisierender Hepatozyten zeigt sich, daß auch bei der Maus eine solche besteht. Die DNA-Synthesephase beginnt danach wohl ebenfalls im periportalen Bereich und erfaßt dann mit Verzögerung die übrigen Läppchenareale, ehe sie im perivenösen Bereich endet.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen die mögliche Verwendung der Maus als Versuchstier für proliferationskinetische, durch partielle Hepatektomie induzierte Untersuchungen und die Vergleichbarkeit ihrer Zellzyklusphasen mit denen der Ratte. Die besonderen genetischen und nicht zuletzt größenbedingten Eigenschaften der Maus lassen weitere Untersuchungen zur Pathophysiologie des Zellzyklus bei diesem Versuchstier sinnvoll erscheinen.

5 ANHANG

5.1 Anhang 1: Ergebnistabellen

5.1.1 Hauptversuch

Ergebnistabelle 1:

Tiernummern, Stunden nach Teilhepatektomie, Operations- und Tötungszeitpunkte, Markierungs- und Mitoseindices, präoperatives Körpergewicht in Gramm und zum Ausgangsgewicht prozentuale Gewichtsabnahme bis zum Zeitpunkt der Tötung.

(- = kein Präparat vorhanden,

+ = Präparat aus dem Versuch genommen,

" = Tageszeit der Tötung; näheres siehe bei der Besprechung der Ergebnisse im jeweiligen Kapitel)

Versuchsgruppe 1: Tier Nr. 1 - 80

Versuchsgruppe 2: Tier Nr. 81 - 160

Versuchsgruppe 3: Tier Nr. 161 - 180

Versuchsgruppe 4: Tier Nr. 181 - 200

Versuchsgruppe 5: Tier Nr. 201 - 218

Tier Nr.	Op vor h	Op 08.00 Uhr	Tötung 08.00 Uhr	MI	MitI	KG in g vor Op	KG-Ab- nahme in %
1	5	x		o	o	21,1	6,16
2	5	x		o,18	o	24,2	5,79
3	5	x		o,17	o	22,9	6,11
4	5	x		o	o	25,0	7,20
5	5		x	o	o	25,3	3,95
6	5		x	o	o	24,6	5,28
7	5		x	o,18	o	24,1	6,22
8	5		x	o	o	23,2	5,60
9	12	x		o,09	o	24,4	6,56
10	12	x		o	o	25,9	7,34
11	12	x		o	o	23,1	10,39
12	12	x		o	o	24,1	10,37
13	12		x	o	o	24,1	8,30
14	12		x	o	o	25,0	7,60
15	12		x	o	o	25,4	6,69
16	12		x	o	o	25,6	6,10
17	16	x		-	-	23,4	8,97
18	16	x		o	o	25,5	10,20
19	16	x		o	o	24,2	9,50
20	16	x		o	o	24,1	10,37
21	16		x	o	o	23,3	9,44
22	16		x	o,08	o	21,2	9,39
23	16		x	o	o,08	23,6	8,47
24	16		x	o	o	24,1	9,13
25	20	x		o,10	o	24,6	7,72
26	20	x		o,09	o	23,0	10,00
27	20	x		o	o	23,5	8,09
28	20	x		o	o	22,0	11,36
29	20		x	o,33	o	22,6	11,06
30	20		x	o	o	22,9	11,79
31	20		x	o	o	22,2	9,46
32	20		x	o	o	23,8	10,92
33	24	x		o	o	23,9	11,72
34	24	x		o	o	22,9	11,35
35	24	x		o,66	o	22,4	12,05
36	24	x		2,73	o,09	23,4	14,53
37	24		x	o,09	o	24,4	14,34
38	24		x	2,69	o	23,2	7,33
39	24		x	o,79	o	23,6	11,44
40	24		x	o,09	o	22,7	14,10
41	28	x		1,58	o,30	21,1	9,95
42	28	x		2,33	o	22,3	7,17
43	28	x		1,36	o,17	23,4	9,40
44	28	x		o,83	o	24,4	11,89
45	28		x	4,10	o,19	23,0	14,78
46	28		x	28,29	o	25,5	15,69
47	28		x	o,90	o	21,8	14,22
48	28		x	o	o,09	20,7	12,56
49	32	x		-	-	25,2	11,51
50	32	x		5,39	o,18	24,3	11,52

Tier Nr.	Op vor h	Op o8.00 Uhr	Tötung o8.00 Uhr	MI	MitI	KG in g vor Op	KG-Ab- nahme in %
51	32	x		17,50	0,28	22,4	11,61
52	32	x		0,26	0,18	21,2	11,32
53	32		x	0 +	0	24,3	12,76
54	32		x	3,24	0	25,0	12,80
55	32		x	5,37	1,27	23,7	8,86
56	32		x	0 +	0	26,0	10,77
57	36	x		31,89	0	24,6	9,76
58	36	x		0 +	0,09	23,8	14,29
59	36	x		9,58	0	21,3	10,33
60	36	x		59,73	0,71	25,4	10,63
61	36		x	16,05	9,07	23,6	7,60
62	36		x	38,03	0,09	23,0	3,48
63	36		x	-	-	24,4	13,93
64	36		x	3,72	0,29	22,5	13,33
65	40	x		44,76	0,10	24,9	8,03
66	40	x		46,37	0,56	24,8	10,89
67	40	x		38,32	0,76	22,1	14,03
68	40	x		4,98	0,47	22,7	8,37
69	40		x	20,86	3,13	26,4	9,85
70	40		x	16,87	4,05	23,1	8,23
71	40		x	9,01	8,35	22,7	7,49
72	40		x	21,66	0,38	24,1	13,28
73	44	x		0,67	6,71	20,4	+2,45
74	44	x		17,02	0	21,5	10,70
75	44	x		46,78	0,95	21,5	10,23
76	44	x		5,45	1,15	25,1	6,37
77	44		x	34,20	2,96	20,9	9,09
78	44		x	2,17	3,68	21,9	5,48
79	44		x	5,91	6,01	22,4	9,82
80	44		x	10,81	5,02	25,4	10,24
81	48	x		1,73	0,10	24,9	18,47
82	48	x		11,26	6,50	24,8	12,50
83	48	x		3,91	2,00	22,3	10,76
84	48	x		3,92	3,55	23,6	10,17
85	48		x	4,13	5,51	24,4	10,25
86	48		x	-	-	22,4	10,27
87	48		x	6,21	3,55	24,1	10,37
88	48		x	1,57	0,10	22,9	19,21
89	52	x		0,39	0	27,5	20,36
90	52	x		2,99	6,45	23,9	4,60
91	52	x		0 +	0,63	22,4	14,29
92	52	x		10,85	1,30	23,6	10,59
93	52		x	7,67	2,18	23,3	8,58
94	52		x	7,77	11,52	26,6	10,15
95	52		x	1,82	4,74	21,3	10,33
96	52		x	11,95	4,89	27,4	9,85
97	56	x		1,16	0	23,8	10,08
98	56	x		4,72	0,53	27,9	10,75
99	56	x		11,08	0,87	23,6	9,75
100	56	x		21,49	0,73	24,6	7,32

Tier Nr.	Op h	vor Op 08.00 Uhr	Tötung 08.00 Uhr	MI	MitI	KG in g vor Op	KG-Ab- nahme in %
101	56		x	7,27	1,93	25,0	6,80
102	56		x	4,17	1,11	25,1	7,57
103	56		x	8,03	3,00	23,3	4,72
104	56		x	2,45	3,86	23,1	8,66
105	60	x		0,20	1,79	24,3	2,47
106	60	x		16,15	0,10	26,6	15,04
107	60	x		11,48	0,10	21,8	5,05
108	60	x		23,93	0,26	24,2	9,50
109	60		x	1,57	8,13	23,0	3,91
110	60		x	14,57	2,68	23,4	5,13
111	60		x	6,47	2,81	24,2	4,33
112	60		x	1,05	0,86	23,6	5,93
113	64	x		12,24	0,80	22,6	5,75
114	64	x		2,76	0,30	24,1	10,79
115	64	x		6,96	1,64	22,6	13,72
116	64	x		16,03	0,09	25,3	8,70
117	64		x	1,85	4,66	24,6	11,38
118	64		x	7,58	1,26	24,9	10,84
119	64		x	27,46	1,53	26,6	7,52
120	64		x	10,72	1,45	24,4	3,28
121	68	x		16,98	0,40	21,7	5,99
122	68	x		12,27	0,36	24,4	4,51
123	68	x		9,65	1,55	20,5	9,76
124	68	x		11,80	4,21	20,8	2,40
125	68		x	6,02	3,45	21,9	3,20
126	68		x	5,39	3,59	23,9	5,44
127	68		x	4,45	3,98	24,3	4,53
128	68		x	12,67	0,28	22,6	10,44
129	72	x		0,56	0,47	22,4	13,84
130	72	x		6,41	0	22,5	9,78
131	72	x		9,83	0,48	23,2	9,91
132	72	x		5,69	1,99	24,6	6,50
133	72		x	3,25	2,60	23,8	12,18
134	72		x	12,10	3,02	24,6	15,04
135	72		x	0,09	1,40	21,4	0,93
136	72		x	4,31	4,12	26,5	3,77
137	76	x		5,26	0,38	23,8	7,14
138	76	x		1,25	0,97	24,8	9,27
139	76	x		13,09	1,23	22,8	12,72
140	76	x		3,59	0,48	23,8	6,72
141	76		x	1,23	1,93	24,1	7,05
142	76		x	0,73	2,45	22,2	10,81
143	76		x	0,61	0,78	25,3	7,11
144	76		x	5,02	2,37	22,8	6,58
145	80	x		10,47	0,18	24,1	12,03
146	80	x		4,60	0,19	21,7	11,06
147	80	x		2,64	0,16	24,8	10,89
148	80	x		5,32	0,48	22,9	11,79
149	80		x	4,31	1,63	23,2	3,45
150	80		x	0,96	0,17	24,4	0,41

Tier Nr.	Op vor h	Op o8.oo Uhr	Tötung o8.oo Uhr	MI	MitI	KG in g vor Op	KG-Ab- nahme in %
151	80		x	-	-	23,3	0
152	80		x	1,13	0,75	24,7	3,64
153	84	x		9,38	0	26,6	4,14
154	84	x		7,07	0,29	20,7	11,11
155	84	x		1,87	1,18	23,5	11,91
156	84	x		21,25	0,10	22,4	8,04
157	84		x	14,47	0,90	25,6	6,64
158	84		x	7,86	1,36	27,0	4,44
159	84		x	6,58	0,75	22,8	0,88
160	84		x	1,93	0,28	26,3	1,52
161	5	x		0	0	19,5	5,13
162	5		x	0,08	0	24,8	1,61
163	12	x		0	0	19,3	5,70
164	12		x	0,08	0,15	23,3	6,87
165	16	x		0	0	21,8	1,83
166	16		x	-	-	19,4	4,12
167	20	x		0	0	21,3	3,76
168	20		x	0	0	21,5	0,93
169	24	x		0	0	22,8	0,44
170	24		x	0	0	22,8	2,63
171	28	x		0	0	23,5	4,26
172	28		x	0	0	19,4	5,15
193	32	x		0	0	20,4	1,96
174	32		x	0,15	0	25,3	1,98
175	36	x		0	0	19,3	6,22
176	36		x	0	0	25,0	6,40
177	40	x		0,08	0	23,9	1,26
178	40		x	0,15	0	25,7	1,56
179	44	x		-	-	25,1	2,39
180	44		x	0,31	0	23,9	1,67
181	48	x		0,46	0	19,1	2,62
182	48		x	0,77	0	22,4	4,91
183	52	x		0	0	20,3	3,83
184	52		x	0,92	0,23	24,3	0,41
185	56	x		0,92	0	20,4	3,92
186	56		x	0	0	25,6	5,86
187	60	x		0,14	0	21,4	2,80
188	60		x	0,31	0,08	24,7	0,40
189	64	x		0	0	21,4	6,07
190	64		x	0,46	0	22,8	0
191	68	x		0,23	0,08	22,1	4,07
192	68		x	0	0	24,0	7,50+
193	72	x		0	0	22,1	10,86
194	72		x	0	0	21,1	5,21
195	76	x		0,23	0,08	22,1	2,71
196	76		x	0	0	23,0	9,13
197	80	x		0	0	21,8	7,80
198	80		x	0,46	0	24,0	5,83
199	84	x		0	0	25,7	3,50
200	84		x	0,31	0,08	25,1	2,39

Tier Nr.	Op h	vor Op 08.00 Uhr	Tötung 08.00 Uhr	MI	MitI	KG in g vor Op	KG-Ab- nahme in %
201	o	8"		0,15	o	21,2	-
202	o	8"		0,15	o	20,3	-
203	o	8"		o	o	22,8	-
204	o	12"		0,15	o	21,4	-
205	o	12"		0,23	o	24,7	-
206	o	12"		o	o	25,5	-
207	o	16"		o	0,08	22,0	-
208	o	16"		o	o	24,0	-
209	o	16"		o	o	25,8	-
210	o	20"		0,15	o	22,5	-
211	o	20"		0,62	o	25,0	-
212	o	20"		o	o	26,6	-
213	o	00"		o	o	27,2	-
214	o	00"		o	o	26,3	-
215	o	00"		o	0,08	18,8	-
216	o	04"		0,15	o	21,7	-
217	o	04"		0,38	o	21,2	-
218	o	04"		o	o	19,3	-

5.1.2 Lebergewichte

Ergebnistabelle 2:

Feucht(f)- und Trocken(t)-Gewichte der verschiedenen
Leberlappen

L.s.l. = Lobus sinister lateralis

L.s.m. = Lobus sinister medialis

L.d.m. = Lobus dexter medialis

L.d.l. = Lobus dexter lateralis

P.p. = Processus papillares

L.c. = Lobus caudatus

TierNr. (n=10)	KG in $\bar{g}$	L.s.l. ⁺ f t	L.s.m. ⁺ f t	L.d.m. ⁺ f t	L.d.l. ⁺ f t	P.p. ⁺ f t	L.c. ⁺ f t						
1	21,69	3430	1114	1146	366	2239	717	1328	423	691	225	1204	390
2	21,29	3343	1054	1034	325	2509	788	1218	383	588	190	900	290
3	19,68	3082	992	832	267	1938	614	1047	342	666	214	821	265
4	22,94	3675	1149	1078	355	2310	741	854	276	630	198	1135	368
5	22,55	3731	1119	1212	355	2365	700	1170	343	671	189	872	255
6	22,49	3859	1180	1106	312	2194	655	1325	400	724	207	855	267
7	23,99	3741	1141	1148	354	2373	711	1408	447	745	239	1058	343
8	22,75	3804	1227	1005	341	2386	782	1026	344	728	242	1111	372
9	22,60	3807	1141	892	295	2431	771	901	301	665	228	1027	339
10	21,38	3503	1110	1198	395	2426	783	1041	349	718	242	809	274

⁺ in g x 10⁻⁴

5.1.3 Körpergewichtsschwankungen

Ergebnistabelle 3:

Physiologische Körpergewichtsschwankungen von
25 Mäusen über 56 Stunden (Versuchsbeginn 12.00
Uhr).

Tier Nr.	Körpergewicht in g in Abständen in h seit Versuchsbeginn													48	52	56
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	
1	22,96	22,40	22,78	22,96	22,97	22,44	21,93	22,47	22,97	24,56	22,11	21,87	21,42	21,44	21,74	
2	22,47	22,61	22,89	22,76	23,03	22,23	21,91	21,44	22,04	22,88	22,71	22,39	21,84	21,72	21,68	
3	20,68	20,24	20,49	21,76	21,04	20,66	20,25	20,01	20,57	20,68	21,44	20,80	20,14	20,39	20,35	
4	23,97	23,17	23,32	24,17	23,96	23,72	23,36	22,79	22,87	23,32	23,81	23,82	23,14	22,81	23,04	
5	23,70	22,75	22,64	22,97	22,98	22,70	22,36	21,97	22,46	22,17	22,92	22,35	22,02	21,74	22,37	
6	23,83	22,95	22,37	22,42	22,76	22,80	22,61	22,77	23,29	23,85	23,08	22,58	22,37	22,47	22,34	
7	21,90	21,44	21,44	22,24	22,15	21,95	21,45	22,00	21,95	22,09	22,12	21,78	21,42	21,82	21,91	
8	24,06	23,21	22,73	23,41	23,20	23,49	22,97	22,68	23,08	23,53	23,91	23,21	22,83	23,62	22,93	
9	24,42	23,56	23,45	24,53	24,30	23,46	22,88	23,30	23,87	23,56	24,33	23,61	23,10	23,21	23,64	
10	22,40	22,22	22,65	22,88	23,75	22,66	22,41	22,45	22,51	22,08	22,34	22,03	21,81	21,74	22,14	
11	24,66	24,60	24,60	25,24	25,35	25,01	24,54	24,54	24,96	25,38	25,23	25,15	24,74	24,54	24,77	
12	23,34	23,40	23,48	24,01	24,00	23,86	23,19	22,81	23,31	24,10	24,23	23,57	23,10	23,31	23,00	
13	24,50	24,07	23,99	24,04	24,19	24,09	23,75	24,05	23,77	24,20	25,08	24,10	23,41	23,32	23,25	
14	24,61	24,22	24,13	25,25	24,65	24,57	24,03	24,19	24,37	25,15	24,97	25,08	24,68	24,77	24,44	
15	21,17	21,43	21,64	21,68	20,94	20,75	20,34	20,34	21,06	21,05	20,53	20,13	20,69	21,27	21,26	
16	21,93	21,10	20,91	21,21	20,86	21,33	20,83	21,14	21,30	21,46	21,33	21,31	20,88	20,90	22,21	
17	22,91	22,53	22,88	23,15	23,55	23,60	23,18	23,24	23,54	24,42	23,99	24,06	23,97	23,97	23,88	
18	22,72	22,65	22,90	23,12	22,89	22,80	22,34	22,13	22,62	22,97	22,69	22,41	21,93	21,70	22,31	
19	21,05	21,00	21,06	21,43	21,70	21,37	20,89	20,89	20,97	21,51	20,72	21,68	20,85	20,86	20,63	
20	25,60	25,37	25,96	26,37	26,62	25,94	25,70	25,46	26,33	26,58	26,83	25,73	25,84	25,84	25,92	
21	24,30	23,91	24,04	23,88	23,81	23,48	23,23	23,10	23,62	23,81	24,27	24,30	23,73	23,08	23,91	
22	24,04	23,76	23,55	23,86	23,96	23,51	23,07	23,01	23,19	23,11	24,30	24,24	23,74	22,99	23,26	
23	25,92	25,70	25,33	25,73	25,83	25,72	25,13	24,93	25,52	26,34	26,44	25,96	25,13	25,13	25,22	
24	24,52	23,97	24,30	23,99	24,25	24,40	23,78	24,36	24,25	24,32	25,10	24,93	24,20	24,24	24,44	
25	24,24	23,89	23,90	24,49	24,37	24,00	23,48	23,68	23,99	23,64	24,01	24,33	24,03	23,85	23,68	

5.2 Anhang 2: Literaturbetrachtung

5.2.1 Vergleichende Aufstellung einiger Arbeiten

Aufstellung von Arbeiten, in denen eine pH der Maus durchgeführt wird; Angaben zu dem Versuchstierstamm, der Anzahl der Versuchstiere, dem Körpergewicht, der Operationsmethode, dem Resektionsgrad, der Anwendung der Autoradiographie mit der verwendeten Dosis, dem postoperativen Beobachtungszeitraum, den Zellzykluszeiten, der diurnalen Rhythmik, der postoperativen Behandlung und der Letalität.

- = keine Angaben bzw.
nicht durchgeführt bzw.
nicht Versuchsgegenstand

Autor, Jahr	Versuchstiere	Operation	a) Autoradio-
	a) Mäusestamm	a) nach Autor	graphie
	b) Geschlecht, Alter	b) % - Resektion	(Dosis)
	c) Anzahl der Tiere mit pH Gewicht in g	c) Scheinoperationen (Anzahl)	b) Beobachteter Zeitraum p.o. (resp. Zeitpunkte)
YOKOYAMA et al. 1953	a) white mouse strain A	a) BRUES et al. 1936	a) -
WILSON et al. 1953	b) m; 3 mon	b) 65±4 two lobes left lateral and median	b) 18h, 1-45d, 2,4,6 mon
	c) 165; 24-27,5	c) ±3,6% des KG	
		c) -	
BARNUM et al. 1957	a) -	a) HA	a) 32 p
	b) -	b) 66,6 (2/3-Res.)	b) 24-72 h
	c) 180	c) -	(6-stündlich)
LESHER et al. 1960	a) LAF ₁	a) -	a) 3H-TdR
	b) m+f; 100d	b) 60-70 %	(50µCi/Tier Pulsmark. 2-4 h prae mortem)
	c) 54	c) -	b) 12,24,36,48 72,96 h p.o.
STRAUBE und PATT 1961	a) CF Nr.1	a) -	a) -
	b) f; 2-18 mon	b) 1,2 or 3 lobes	b) max 10 d
	c) -	c) -	
TROTTER 1961	a) C3H(sublines C3H/AnWi und C3H/StWi)	a) HA	a) -
	b) m	b) median and left lateran lobes	b) - (bzw. bis zum Auftreten von Tumoren)
	c) -	c) ja	

Zellzyklus	Berücksichtigung	Angaben zur	Sonstiges
a) DNA-Synthesengipfel (in h p.o.)	einer diurnalen	Behandlung	
b) Mitosengipfel (in h p.o.)	Rhythmik	p.o. und	
c) Angaben zur Dauer einzelner Zellzyklusphasen (in h)		Letalität (L)	
a) -	pH zwischen	KG-Abnahme	p.o. Erschei-
b) 3. Tag (Beginn 48)	09.00 und 10.30	p.o. 11,6%	nen zytoplas-
c) -	Uhr	L gestei-	matischer Ein-
		gert beim	schlußkörper-
		Fasten	chen, watery
			vacuolation
a) 36 (Minimum wieder bei 54) im 1. Versuchsteil;	pH zwischen 7.00	10% Dextro-	Untersuchungen
42 (2. peak bei 66) im 2. Versuchsteil	und 10.30 Uhr;	se p.o.;	an 140 ZBC
b) Beginn bei 30 (1. Versuchsteil)	DNA-Synthese zwi-	Rektale Tem-	Mäusen
56 (2. Versuchsteil)	schen 08.00 und	peratur Maß	m über physiol.
c) t_{G_2} 6-12	11.00 Uhr höher	für Wohler-	Tagesschwan-
	als zwischen	gehen;	kungen
	11.00 und 14.00	L=22,4 %	
a) 36-48 (Beginn 12)	-	L=25 %	bei einer
b) 48 (Beginn 36)		(bis 33 %	Versuchsgruppe
c) siehe a) und b)		bei bestrahl-	praeop.
		ten Tieren)	Co60- γ -Radiatio
a) -	-	-	Regeneration
b) -			nach pH als
c) -			Funktion
			des Alters
a) -	Tötung aller	-	transplan-
b) 24-48	Tiere morgens		tiertes Hepa-
c) -			tom vor, bei
			und nach p.H.

Autor, Jahr	Versuchstiere	Operation	a) Autoradio-
	a) Mäusestamm	a) nach Autor	graphie
	b) Geschlecht, Alter	b) %-Resektion	(Dosis)
	c) Anzahl der Tiere mit pH Gewicht in g	c) Scheinoperationen (Anzahl)	b) Beobachteter Zeitraum p.o. (resp. Zeitpunkte)
BADE und ECHAVE LLANOS 1963	a) C3H/Mza von C3H/HeJ 1958	a) BRUES et al. 1936	a) - b) 24-48 h
ECHAVE LLANOS und BADE 1963	b) m; 90 d c) 35	b) - c) -	
ECHAVE LLANOS und SAFFE 1963	a) C3H/Mza von C3H/HeJ	a) BRUES et al. 1936	a) - b) 9-17 mon
	b) m; 9 mon	b) median and left lobes	
	c) 99 (bei 83 wiederholte pH)	c) -	
GEL'SHTEIN 1963	a) C3HA	a) HA	-
	b) m, f; 2-12 mon	b) -	
	c) 397	c) -	
LAHTIHARJU und TEIR 1964	a) nonhomologous strains	a) - b) 70	a) 3H-TdR (1 μ Ci/gKG)
	b) m; 4w	c) -	1h prae mortem
	c) -; 30(MW)		b) 48 h
RUSSO u. ECHAVE LLANOS 1964	a) C3H/Mza x C57L/Mza	a) BRUES et al. 1936	a) - b) 24-72 h
	b) m; 90 d	b) -	
	c) 73	c) -	
BADE et al. 1966	a) C3H	a) BRUES et al. 1936	a) 3H-TdR (100 μ C(sic))
	b) m	b) -	1h prae mortem
	c) 64; 20-28	c) -	b) 25 bis 85 zu 16 Zeitpunkten
FABRIKANT 1967	a) C57BL	a) HA	a) 3H-TdR
	b) -; 6-8 w	b) 66,6 (ca. 2/3)	(0,5 μ Ci/gKG)
	c) 44; ca. 20	c) -	30-40 min p.o.
			b) 30-60 h

Zellzyklus	Berücksichtigung	Angaben zur	Sonstiges
a) DNA-Synthesengipfel (in h p.o.)	einer diurnalen	Behandlung	
b) Mitosengipfel (in h p.o.)	Rhythmik	p.o. und	
c) Angaben zur Dauer einzelner Zellzyklusphasen (in h)		Letalität (L)	
a)-	pH around noon	-	-
b) 44 (Beginn 32)			
c)-			
a)-	-	p.o. Pneumonie wiederholte	
b)-		u. purulente pH (left	
c)-		Otitis beob- lobe)	
		achtet 3 mon p.o.	
		L=19,2%	
		(15,7% bei	
		wiederh. pH)	
a)-	pH und Tötung	L=16,7%	+ bei Vorbe-
b) 48 (zitiert)	zwischen 09.00	(54,2%+)	handlung mit
c)-	und 11.00 Uhr		Orthoamino-
			azotoluene
-	-	-	24h p.o. In-
			jektion von
			autolytischem
			Lebergewebe
a)-	pH around noon	-	-
b) bei 44 und 68 (Beginn bei 28)			
c)-			
a) 40 (Beginn bei 36), zweiter Gipfel bei 66 (zitiert); 33 (1. Gipfel) und 60 (2. Gipfel)	pH at noon;	-	-
b) 42-48 (zitiert)	2. Gipfel evtl.		
c) siehe a)	auch durch diurn. Rhythmus bedingt		
a)-	pH zwischen 9.00	L was	teilweise
b)-	und 12.00 Uhr	negligible	Radiatio
c) $t_s=8$; $t_{G_2M/2}=3-4$			vor pH

Autor, Jahr	Versuchstiere	Operation	a) Autoradio-
	a) Mäusestamm	a) nach Autor	graphie
	b) Geschlecht, Alter	b) %-Resektion	(Dosis)
	c) Anzahl der Tiere mit pH Gewicht in g	c) Scheinoperationen (Anzahl)	b) Beobachteter Zeitraum p.o. (resp. Zeitpunkte)
HOLLANDER und BENTVELZEN 1968	a) C2H/HeA b) m; 2 mon c) 55	a) HA b) 66,6 (ca 2/3)	a) - b) 12 mon
ROSENE 1968	a) Strong A b) - c) zwischen 402 und 598; 20-28	a) HA b) 30(1) c) ja (386-468)	a) - b) 1-12 d
JOHNSON 1969	a) Swiss albino BNL strain b) m; 8w c) 14	a) - b) fast 50 c) -	a) - b) 30 min, 1, 2, 3, 4, 6, 10 d
THEOLOGIDES und ZAKI 1969	a) C3H (BittnerZ) b) m, f; 6-10w c) -; 18-24	a) HA und Modifikation nach JARDETZKY 1955 b) - c) -	a) - b) 6 bis 60 zu 10 Zeitpunkten
CHERNOZEMSKI und WARWICK 1970	a) G6AF1 b) m, f; young adult c) 52-68; 26, 5+ 2, 9(m), 20, 4+2, 6(f)	a) HA b) 66,5+3,1% (estimated); Wägung der verbliebenen Leber (29,2+2,1%) c) -	a) 3H-TdR (0,75 µCi/g KG) 60 min vor Tötung b) 6-85 h in 6-bzw. 12-Stundenabständen
GROGAN et al. 1970	a) BALB/c/Ki b) m; 8-10w c) zwischen 61 und 128;-	a) HA b) ca. 70 c) -	a) Carbonyl- ¹⁴ C-Urethan 2d p.o. b) 3, 5, 7 d

Zellzyklus

- a)DNA-Synthesengipfel(in hpa)
- b)Mitosengipfel (in h p.o.)
- c)Angaben zur Dauer einzelner Zellzyklusphasen (in h)

Berücksichtigung einer diurnalen Rhythmik

Angaben zur Behandlung p.o. und Letalität (L)

Sonstiges

-	-	bei 3 Tieren"poorly regenerated livers"	7d vor pH und 4d nach pH Urethaninjektion - Hepatome
a)- b)3.Tag c)siehe b)	Tötung zwischen 09.00 und 11.00	-	Chloralhydratanästhesie
a)- b)3.Tag c)siehe b)	Tötung early afternoon	-	-
a)36-42(zitiert) b)42-54(zitiert);48 c)-	pH zwischen 0.800 und 10.00 Uhr; von 06.00 bis 18.00 Uhr Hellperiode	-	Nembutalanästhesie
a)40(m),46(f),Beginn bei 30-32 b)46(m),51(f),Beginn bei 38-42 c)-	pH"timed to avoid diurnal fluctuations"	Tiere mit mehr als 8% KG Abnahme aus dem Versuch;ebensolche ohne"quick recovery";Glucose 5% ins Trinkwasser	Äthernästhesie
-	-	-	Fortsetzung der Arbeit von LANE et al. 1970

Autor, Jahr	Versuchstiere	Operation	a) Autoradio-	
	a) Mäusestamm	a) nach Autor	graphie	
	b) Geschlecht, Alter	b) %-Resektion	(Dosis)	
	c) Anzahl der Tiere mit pH Gewicht in g	c) Scheinoperationen (Anzahl)	b) Beobachteter Zeitraum p.o. (resp. Zeitpunkte)	
LANE et al.	1970	a) BALB/c/Ki b) m, f; 6-10w c) 124 (70%-Res.) 55 (30%-Res.)	a) HA b) ca. 70 bzw. ca. 30 c) ja (n=18)	a) - b) 48, 96, 144 h (Mitosestudien) bzw. bis 975 d (Urethanstudien)
FAKTOR	1971	a) CBAx C57BL6 (F1-Hybrid) b) m; 3 mon c) 57; 26-29	a) HA b) 66, 6 (2/3) c) -	a) 3H-TdR (0,5 µCi) 1,5w bis 24h vor Tötung b) 36 und 72 h (FLM-Kurven)
HEBY und LEWAN	1971	a) C3H b) f; 5-6w c) 36; 16, 2+5%	a) HA b) 72, 3+2% mit Gewichtsbestimmung bei n=10 c) -	a) - b) 13, 20, 30, 40, 43, 46, 50, 60, 70, 80, 100, 140 h je 3 Tiere
HEINIGER et al.	1971	a) Swiss albino, Texas Yale Strain KFA b) f; 12w c) 18; 21, 5+2, 8	a) - b) ca. 50 c) -	a) 3H-TdR (1,0 µCi/g KG) und 125 JüDR mehrmals vor Tötung b) 0, 2, 4, 8 d
LEWAN	1971	a) C3H b) m, f; 5-7w c) 36 (?); 17-20 (m) 15-17 (f)	a) HEBY und LEWAN 1971 b) - c) ja (liver lobes handled)	a) - b) 0-140 h

Zellzyklus	Berücksichtigung	Angaben zur	Sonstiges
a) DNA-Syntesengipfel (in h p.o.)	einer diurnalen	Behandlung	
b) Mitosengipfel (in h p.o.)	Rhythmik	p.o. und	
c) Angaben zur Dauer einzelner Zellzyklusphasen (in h)		Letalität (L)	
a) -	pH zwischen 9.00 -		keine Unter-
b) zwischen 2. und 4. Tag	und 12.00 Uhr		schiede zwisch-
(Urethaninjektionen 2d p.o.)			en Nicht-
c) -			und Schein-
			operation
a) -	-	-	-
b) Anstiegsbeginn bei 36			
c) $t_s = 7$; $t_{G_2} = 1h\ 40min$ (Minimum)			
a) -	pH zwischen 9.00 -		Nembutal-
b) 43 (zwischen 40 und 50);	und 12.00 Uhr		anästhesie
2. Gipfel bei 70 h möglich			
c) -			
-	gehalten unter	-	Quantitative
	12 h-Zyklus		Bestimmung
			der Thymi-
			dinreutilisa-
			tion
a) 40 h	-	-	Unter suchun-
b) nach HEBY und LEWAN 1971			gen an Leber-
c) $t_M = 1-2\ h$			homogenaten;
			einige Tiere
			erhalten 4h
			vor Tötung
			Colchicin

Autor, Jahr	Versuchstiere	Operation	a) Autoradio- graphie (Dosis)
	a) Mäusestamm b) Geschlecht, Alter c) Anzahl der Tiere mit pH Gewicht in g	a) nach Autor b) %-Resektion c) Scheinopera- tionen (Anzahl)	b) Beobachteter Zeitraum p.o. (resp. Zeit- punkte)
LIOZNER und MARKELOVA 1971	a) CBAx C57BL (1. Teil) CBA (2. Teil) b) m c) 48; 14-20 (1. Teil) 55; 18 (MW; 2. Teil)	a) - b) 66,6 (2/3) c) -	a) 3H-TdR (0,6 bzw. 0,7 μ Ci/g KG) b) 2-36h zu 19 Zeitpunkten (1. Teil); 9-82h zu 14 Zeitpunkten (2. Teil)
STREFFER und SCHOLZ 1972	a) inbred mice b) f; - c) -; 25	a) HA b) 45(!) c) -	a) 3H-TdR 1h vor Tötung (280 μ Ci/ kg KG) b) ca. 10-90h zu 16 Zeitpunkten
VERITY et al. 1972	a) Swiss albino b) m; adult c) max. 72(?); 23-28	a) YOKOYAMA et al. 1953 b) 66,6 (2/3) c) -	a) - b) 1, 2, 4, 6, 8, 24h
BABAEVA et al. 1974	a) CBAx C57BL/6j F1-hybrids b) m, f; c) 38;	a) HA b) 66,6 (2/3) c) -	a) - b) 4; 17-18, 5; 19-21; 48-49
GRIMMEL et al. 1974	a) 57BL/6J-ob/ob b) m, f; 90d c) 38;	a) HA b) 33 (1/3) und 48 (1/2) mit Gewichtsbe- stimmungen	a) - b) 4d
URYVAEVA und FAKTOR 1974	a) CBA/C57BL b) -; 2-3 mon c) 99; 26 $\pm$ 1, 6	a) HA b) 66,6 (2/3) c) -	a) 3H-TdR b) 18-144h bzw. 12-78

Zellzyklus	Berücksichtigung	Angaben zur	Sonstiges
a) DNA-Synthesengipfel (in h p.o.)	einer diurnalen	Behandlung	
b) Mitosengipfel (in H p.o.)	Rhythmik	p.o. und	
c) Angaben zur Dauer einzelner Zellzyklusphasen (in h)		Letalität (L)	
a) -	pH zwischen	L=19,7%	-
b) 44 (37 und 20h später 2. und 3. Gipfel)	11.00 (10.00 im 2. Teil) und	(1. Teil) u. 20,9%	
c) tG1=21,25,37; ts=7; tG2M/2=5; tG2 nach früheren Untersuchungen 9-10 h	12.30 Uhr	(2. Teil)	
a) 50 und 64 (gleich hoch)	-	-	-
b) -			
c) t _{G1} S/2=60			
-	pH zwischen 09.00 und 10.20 Uhr	-	Anästhesie mit Sodium-pentobarbital 65mg/kg KG intraperitoneal
-	-	-	Proliferationsstimulation durch Injektion von Milzzellen partiell hepatekt. Mäuse
-	pH zwischen 15.00 und 17.00 Uhr	L=0% (Normalgewichtige); 25-38,5% (Fettsüchtige)	KG-Abnahme bei Tötung im Mittel ca: 15 %
a) ca. 34	-	-	Arbeit in russ. Sprache mit engl. Summary

Autor, Jahr	Versuchstiere a) Mäusestamm b) Geschlecht, Alter c) Anzahl der Tiere mit pH Gewicht in g	Operation a) nach Autor b) %-Resektion c) Scheinoperationen (Anzahl)	a) Autoradio-graphie (Dosis) b) Beobachteter Zeitraum p.o. (resp. Zeitpunkte)
AMLACHER und DANZ	1975	a) CBA own strain b) m c) 6; 25	a) - b) 66,6 (2/3) c) - a) 3H-TdR 1 h vor Tötung (1000µCi) + 3H-DMBA (1000µCi) 8 h vor Tötung b) 31 bzw. 38 h
HAYS et al.	1975	a) C57BL6/J b) f; 2 mon c) 33(?); 18-25	a) HA b) ca. 68 c) ja (n=14?) a) - b) 2-25d
LEWAN et al.	1975	a) NMRI b) m; young c) 86(?); 26-28	a) HA b) - c) ja (n=12) a) 3H-TdR (400µCi bzw. 300µCi) zu verschiedenen Zeiten vor Tötung b) 12-144h zu 7 Zeitpunkten
VERITY et al.	1975	a) swiss b) f; adult c) 115(?); 23-28	a) JOHNSON 1969 VERITY et al. 1972 b) 66,6 c) ja (nach VERITY 1972) a) - b) 24 h
BABAEVA et al.	1976	a) CBAx C57BL6 F1-Hybrides CBA; C57BL b) m; - c) 28	a) - b) 66,6 (2/3) c) - -
DATE et al.	1976	a) swiss b) m; 6w c) -	a) HA b) 75 c) - a) - b) 6-168d; 4, 9, 13 mon

Zellzyklus	Berücksichtigung	Angaben zur	Sonstiges
a) DNA-Synthesengipfel (in h p.o.)	einer diurnalen	Behandlung	
b) Mitosengipfel (in h p.o.)	Rhythmik	p.o. und	
c) Angaben zur Dauer einzelner Zellzyklusphasen (in h)		Letalität (L)	
-	-	-	DMBA-Dimethylbenzanthracene; vor pH DENA-Gabe (Diethylnitrosamine)
-	-	-	Babituratan-ästhesie
a) 36	-	-	-
b) -			
c) -			
-	-	1ml NaCl 0,9% x.c. unmittelbar p.o.	-
-	-	-	-
-	-	-	-

Autor, Jahr	Versuchstiere	Operation	a) Autoradio-
	a) Mäusestamm	a) nach Autor	graphie
	b) Geschlecht, Alter	b) %-Resektion	(Dosis)
	c) Anzahl der Tiere mit pH Gewicht in g	c) Scheinoperationen (Anzahl)	b) Beobachteter Zeitraum p.o. (resp. Zeitpunkte)
LOGINOV et al. 1976	a) CBAXC57BL b) m c) 224, 16-20	a) HA b) 66, 6(2/3) c) -	a) - b) 44-45h
VINCENT et al. 1976	a) BALB/c b) f; low c) -	a) - b) 66, 6(2/3) c) ja	a) 3H-TdR (1,5 μ Ci/gKG) 60 min vor Tötung b) 12, 18, 24, 30, 36 h
BABAEVA und DEMSKII 1977	a) A/he b) f; c) 200; 18-20	a) - b) 66, 6(2/3) c) -	a) - b) 1-12 d
LORUP 1977 (b)	a) Swiss albino b) f;- c) 31-45; 25-28	a) HA b) ca. 70 (mit Gewichtsbestimmung) c) ja	a) 3H-TdR (40 μ Ci 2h vor Tötung); 3H-Uridine (40 μ Ci 2h vor Tötung) b) 6, 12, 24, 36, 48, 72 h und 240 w
LORUP 1977 (a)	a) Swiss albino b) f;- c) 30-45, 25-28	a) HA b) ca. 70 c) ja	a) - b) 6, 12, 24, 36, 48, 72 h
BOGDANOV und SHMONINA 1978	a) C3HA b) - c) -	a) HA b) - c) -	a) 14 C-TdR b) 3d

Zellzyklus		Berücksichtigung	Angaben zur	Sonstiges
a)	DNA-Synthesengipfel (in h p.o.)	einer diurnalen	Behandlung	
b)	Mitosesengipfel (in h p.o.)	Rhythmik	p.o. und	
c)	Angaben zur Dauer einzelner Zellzyklusphasen (in h)		Letalität (L)	
a)	-	pH zwischen	-	-
b)	44-45 (zitiert)	12.00 und 13.00		
c)	tG1=27-28; tsG2M/2=17-18 (zitiert)	Uhr		
a)	24	pH zwischen	-	-
b)	-	08.00 und 10.00		
c)	-	Uhr		
-		natural illumination	-	Tumorzell-implantation nach pH
a)	48 (Anstiegsbeginn bei 24) (Maximum des 3H-Uridin-einbaues bei 36 (Beginn 6))	pH zwischen 09.00 und 12.00 Uhr	p.o. Heizkissen; "survival was almost 100 %"	Nembutal-anästhesie; MJ 3%; Angaben zur intralobulären Verteilung
b)	-			
c)	siehe a)			
a)	-	pH zwischen	siehe	Nembutal-
b)	-	09.00 und 12.00	LORUP 1977	anästhesie
c)	-	Uhr	(b)	
a)	-	-	-	-
b)	3. Tag (nach WILSON et al. 1953)			
c)	-			

Autor, Jahr	Versuchstiere	Operation	a) Autoradio-
	a) Mäusestamm	a) nach Autor	graphie
	b) Geschlecht, Alter	b) %-Resektion	(Dosis)
	c) Anzahl der Tiere mit pH Gewicht in g	c) Scheinoperationen (Anzahl)	b) Beobachteter Zeitraum p.o. (resp. Zeitpunkte)
MOHANTY et al. 1978	a) Swiss b) m; ca. 6w c) 33; 20-25	a) HA b) 70 ("two lobes") c) ja	a) - b) 24, 48, 60, 72, 96
OBERLEY et al. 1978	a) A/J b) m; 8w c) -	a) HA b) - c) ja (n=6)	a) - b) 6-24 w
YNGNER et al. 1978	a) NMRI b) m; young c) 30; 26-28	a) HA b) - c) ja (n=6)	a) - b) 6-24 h
ITZE et al. 1979	a) C57BL(f)x C3H(m)F1 b) m; 42d c) 189-193;-	a) HA b) 66, 6(2/3) c) ja (n=20)	a) 3H-TdR, 3H-Leucine 3H-Uridine b) 36, 42, 78 h (n=13-17) und 56w (n=176)
LILLEHAUG et al. 1979	a) C3H(Charles River) b) m; 6-8w c) -	a) HA b) - c) -	a) - b) 48 h
TSUDA et al. 1979	a) Swiss-Webster CF-1 b) m; 5-6w c) mindest. 243;-	a) HA b) 67 c) -	a) 3H-TdR (5 μ Ci/g KG) 1 h vor Tötung b) 5-42 (54) h
YNGNER et al. 1979 (a)	a) NMRI b) m;- c) 19(?); 27-29	a) HA b) 66, 6(2/3) c) ja	a) 6- ¹⁴ C-Orot-säure b) 24 h

Zellzyklus	Berücksichtigung einer diurnalen Rhythmik	Angaben zur Behandlung p.o. und Letalität (L)	Sonstiges
a) DNA-Synthesengipfel (in h p.o.) b) Mitosengipfel (in h p.o.) c) Angaben zur Dauer einzelner Zellzyklusphasen (in h)			
a) - b) 48 (1. Gipfel mit MitI ca. 9%) und 72 (2. Gipfel mit MitI ca. 3,2 %) c) -	pH zwischen 09.00 und 12.00 Uhr	Glukose 10% ins Trink- wasser p.o.	Untersuchun- gen zur AFP- Produktion; 1h vor Tötung Colchicinin- jektion
a) "DNA-synthesis started shortly before 2 days" b) "cell division occurred 4 days post surgery" c) -	pH zwischen 08.00 und 12.00 Uhr	-	-
a) - b) - c) -	pH zwischen 08.00 und 12.00 Uhr	-	-
a) 48 und 72 (2. Gipfel) nach ITZE 1973 b) bei 42 höherer MitI als bei 78	-	Gewichts- abnahme am 3. Tag p.o. am höchsten	bei Carcino- gengabe 36 h p.o. höchste Tumorrare
-	-	-	-
a) 42 b) - c) -	-	p.o. Glu- kose 5 % Lösung per os über 2d	-
-	pH zwischen 08.00 und 10.00 Uhr	-	-

Autor, Jahr	Versuchstiere a)Mäusestamm b)Geschlecht, Alter c)Anzahl der Tiere mit pH Gewicht in g	Operation a)nach Autor b)%-Resektion c)Scheinopera- tionen (Anzahl)	a)Autoradio- graphie (Dosis) b)Beobachteter Zeitraum p.o. (resp.Zeit- punkte)
YNGER et al. 1979 (b)	a)NMRI b)m;young adult c)40-50(?);26-28	a)HA b)66,6(2/3) c)ja	a)5-3H-Uridine 2-60 min.vor Tötung b)6 und 24 h
DIXIT und RAO 1980	a)Swiss albino b)f; 10-12w c)-;22+2	a)HA b)ca.50(!) c)ja	a)- b)1,5,10,15 d
FAKTOR et al. 1980	a)CBA/C57BL/y b)m; 2 mon c)180(?); 21-23	a)HA b)66,6(2/3) c)-	a)3H-TdR(1µCi/ gKG) b)20h bis 2mon
LOGINOV et al. 1980	a)CBAXC57BL b)m;- c)118; 16-20	a)HA b)66,6(2/3) c)-	a)- b)44-45 h
STOLAR und ANDERSON 1980	a)C57L/J b)m; 6w c)31;20-25	a)- b)30-40(exci- sion of three(!)he- patic lobes c)-	a)- b)1-13 d
SOBOTKA et al. 1980	a)C-3 b)m;- c)-;20-28	a)HA b)65-70 c)-	a) ¹⁴ C-TdR(0,06 µCi/10gKG) b)34 und 48 h
YNGNER et al. 1980	a)NMRI b)m;- c)10;26-28	a)HA b)- c)ja(n=8)	a)6- ¹⁴ C-Orot- säure (1,5µCi/ Tier) b)6 und 24 h

Zellzyklus	Berücksichtigung	Angaben zur	Sonstiges
a) DNA-Synthesengipfel (in h p.o.)	einer diurnalen	Behandlung	
b) mitosengipfel (in h p.o.)	Rhythmik	p.o. und	
c) Angaben zur Dauer einzelner Zellzyklusphasen (in h)		Letalität (L)	
-	pH zwischen 08.00 und 12.00 Uhr	-	-
-	-	-	Carcinogeninjektion sofort nach pH
a) 30-36 nach URYVAEVA und FAKTOR 1974; 43-54 nach DIPIN-Vorbehandlung	pH zwischen 11.00 und 13.00 Uhr	-	-
b) 48-72 (Beginn 36) nach URYVAEVA und FAKTOR 1974; 14. Tag nach DIPIN-Vorbehandlung	-	-	-
c) ts=8 nach URYVAEVA und FAKTOR 1974 ts=26 (nach DIPIN)	-	-	-
a) -	-	-	praeoperative
b) 24			Tumorimplantation (8d vorher)
c) -			
a) Spezifische Aktivitätsmessung der Leber DNA 34h p.o. fast doppelt so hoch wie bei 48h	-	-	Gabe von "antithymocytic serum"
b) -			
c) -			
a) zwischen 32 und 36 (nach LEWAN et al. 1975)	pH zwischen 08.00 und 10.00 Uhr	-	Grund für unterschiedliches tG1 evtl. "differences in the energy metabolism"
b) -			
c) -			

Autor, Jahr	Versuchstiere	Operation	a) Autoradio-
	a) Mäusestamm	a) nach Autor	graphie
	b) Geschlecht, Alter	b) %-Resektion	(Dosis)
	c) Anzahl der Tiere mit pH Gewicht in g	c) Scheinoperationen (Anzahl)	b) Beobachteter Zeitraum p.o. (resp. Zeitpunkte)
CARLSSON et al. 1981	a) C3HeB/FeJ b) -; 6-10w c) -	a) HA b) - c) -	a) - b) 1,2,3,4,8 d
CARTHEW 1981 (a)	a) C58 und Nu/Nu b) -; 4-6 c) -	a) - b) 33,3(1/3, excising of the left lateral lobe)	a) - b) bis 5 d
CARTHEW 1981 (b)	a) nu/nu b) -; 6-8w c) -	a) CARTHEW 1981 (a) b) 33,3(1/3) c) -	a) - b) 2-7 d
TUCZEK et al. 1981	a) NMRI b) m; 4mon c) 60; 32+2,4	a) HA b) 66,6 c) -	a) ³ H-TdR (0,8 µCi/gKG) 60 min vor Tötung b) 6-108h zu 12 verschiedenen Zeitpunkten

Zellzyklus	Berücksichtigung	Angaben zur	Sonstiges
a) DNA-Synthesengipfel (in h p.o.)	einer diurnalen	Behandlung	
b) Mitosengipfel (in h p.o.)	Rhythmik	p.o. und	
c) Angaben zur Dauer einzelner Zellzyklusphasen (in h)		Letalität (L)	
-	-	-	-
a)-	-	-	Anästhesie
b) 66			mit Saffan
c)-			0,05 ml
a)-	-	-	virusbedingte
b) 66			Regenerations-
c)-			unterdrückung
			bzw. Verzögerung
a) 42 (2. niedriger Gipfel bei 72)	Tötung zwischen 17.00 und 18.00 Uhr	-	geringer
b) 72 (niedrigere Gipfel bei 54 und 42)			Mit I tötungs-
c)-			zeitbedingt

5.2.2 Weitere Literaturstellen

Auflistung verschiedener weiterer Arbeiten, die sich mit der Leberregeneration der Maus nach Proliferationsinduktion durch Teilhepatektomie oder durch chemische Einwirkungen befassen, oder die sonstige Untersuchungen zur Leberregeneration zum Gegenstand haben.

- a) = Proliferationsinduktion durch partielle
Hepatektomie
- b) = Proliferationsinduktion durch chemische
Einflüsse
- c) = sonstige Untersuchungen

Autor, Jahr	a)	b)	c)	Zitiert nach
JARDETZKY 1955	x			THEOLOGIDES und ZAKI 1969
HSU KUANS-HUA 1962	x			GEL'SHTEIN 1963
BADE 1962	x			BADE et al. 1966
FABRIKANT 1964	x(?)	x(?)		FABRIKANT 1967
LANE et al. 1967	x			LANE et al. 1970
POUND 1967	x		x	CHERNOZEMSKI und WARWICK 1970; LANE et al. 1970
RABES 1967	x			
MARKELOVA und LIOZNER 1969	x			LIOZNER und MARKELOVA 1971
ECHAVE LLANOS et al. 1971(a),1971	x			GOMES DUMM et al. 1980
ECHAVE LLANOS und EPEELE DE (b) VACCARO 1972	x			GOMES DUMM et al. 1980
REVICH und MORDUKHOVICH 1972	x			
ECHAVE LLANOS und GOMEZ DUMM 1973	x			GOMEZ DUMM et al. 1980
GERHARD et al. 1973		x		
ITZE 1973			x	
ITZE et al. 1973			x	
MAURER et al.		x		
SCHULTZE et al.1973(a),1973(b)		x		
ITZE et al. 1975	x			
REVICH et al. 1975	x			
URYVAEVA und FAKTOR 1975	x			
CHERNOVSKAIA et al. 1976	x			
ENGELHARDT et al. 1976		x		
ITZE et al. 1976			x	
PARRY 1977		x		
SERGEEV 1977	x			
TOMPA et al. 1977	x			
BUCHER et al. 1978			x	
FAKTOR 1978($t_{G1}=28h$)	x			
GLEIBERMAN 1978		x		
KAZNACHEEV und MAIANSKII 1978	x			
KOLPAHCHKOVA 1978	x	x		
MOTLOKH 1978		x		

Autor, Jahr	a)	b)	c)
ONISHCHENKO 1978	x		
OSIPOVA et al. 1978	x		
PARRY 1978		x	
POLTORANINA und SOROKINA 1978		x	
POUND und MCGUIRE 1978		x	
AYUKAWA et al. 1979		x	
BULLOCK und BARDIN 1979	x(?)		
CONNER et al. 1979(a),1979(b)	x		
FAKTOR et al. 1979	x		
GLEIBERMAN et al. 1979		x	
JALANKO 1979	x	x	
KALASHNIKOVA 1979		x	
KOLPASHCHIKOVA 1979		x	
KUHLMANN 1979		x	
MILLER et al. 1979		x	
MUSHINSKI und MARINI 1979			x
URYVAEVA et al.1979 (ts=8h)	x		
FAKTOR und URYVAEVA 1980	x		
FINBOW et al. 1980	x		
GAMBAROV und IUDINA 1980	x		
LAZAREVA 1980		x	
ROBERTS und ALLEN 1980		x	
SCHRECK und LATT 1980		x	
SIATKIN 1980	x		
SIATKIN und BEREZOV 1980		x	
TARASOVA et al. 1980	x		
TURGANOV et al. 1980	x		
VESELINOVITCH et al. 1980	x		
BARANOV et al. 1981		x	
CHENG et al. 1981(a),1981(b)	x		
KUHLMANN und KRISCHAN 1981			x
LAZAREVA 1981		x	
MARTINEZ-SALES und BAGUENA 1981			x
POLTORANINA 1981	x		
BARANOV et al. 1982		x	
STROM et al. 1982	x		

6 LITERATURVERZEICHNIS

Altmann, H.W.: Der Zellersatz, insbesondere an den parenchymatösen Organen. Verh.Dtsch.Ges.Path. 50, 15-33, 1966.

Amlacher, E.: Autoradiographie in Histologie und Zytologie. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1974.

Amlacher, E. and Danz, M.: Quantitative autoradiographic studies on the competition of diethylnitrosamine (DENA) and 9, 10-dimethyl-1,2-benz-anthracene (DMBA) in the liver cell of CBA-mice. Exp.Path.10(5-6), 338-347, 1975.

Ayukawa, H.M., Saltzburg, D. and Mukherjee, B.B.: In vivo induction of endogenous retroviruses in BALB/C mouse hepatocytes by successive treatments with carbon tetrachloride and bromodeoxyuridine. Int.J.Cancer, 24 (4), 498-503, 1979.

Babaeva, A.G., Alekseeva, N.Y., Gambarov, S.S. and Golovistikov, I.N.: Changes in the number of stem cells in the spleen of partially hepatectomized mice at various times during regeneration of the liver. Bull.Exp.Biol.Med. 76/8, 980-982, 1974.

Babaeva, A.G. und Demskii, V.I.: Changes in resistance of partially hepatectomized mice to transplantable tumors in the final stage of regeneration of the liver. Bull.Exp.Biol.Med. 83/8, 373-375, 1977.

Babaeva, A.G., Yudina, N.V. and Gambarov, S.S.: Genetic differences in reactivity of lymphoid tissue during regeneration of the liver in different strains of mice. Bull.Exp.Biol.Med. 82, 7-9, 1976.

Bade, E.G., M.D. Thesis, Mendoza, Argentina, 1962.

Bade, E.G. and Echave Llanos, J.M.: Variation in the mitotic activity of the liver during the second day of posthepatectomy regeneration. *Naturwissenschaften*, 50, 693-394, 1963.

Bade, E.G., Sadnik, I.L., Pilgrim, C. and Maurer, W.: Autoradiographic study of DNA-synthesis in the regenerating liver of the mouse. *Exp.Cell.Res.* 44, 676-678, 1966.

Baranov, V.N., Engelhardt, N.V. Lazareva, M.N. and Gusev, A.I.: Ultrastructural localization of synthesis of alpha-fetoprotein in regenerating mouse liver. *Bull. Exp.Biol.Med.* 93(1), 77-81, 1982.

Baranov, V.N., Engelhardt, N.V., Lazareva, M.N. and Gusev, A.I.: Ultrastructural localization of alpha-fetoprotein synthesis in the regenerating mouse liver. *Bull.Exp.Biol.Med.* 92 (12), 736-738, 1981.

Barbason, H. and Van Cantfort, J.: Nyctohemeral variations of tissular and division function in the regenerating rat liver. In: Liver regeneration after experimental injury. III Workshop on Experimental liver injury, edited by R.Lesch and W.Reutter. Stratton Intercontinental Medical Book Corporation, 1973.

Barbiroli, B. and Potter, V.R.: DNA synthesis and interaction between controlled feeding schedules and partial hepatectomy in rats. *Science*, 172, 738-741, 1971.

Barnum, C.P. Jardetzky, C.D. and Halberg, F.: Time relations among metabolic and morphologic 24-hour changes in mouse liver. *Am.J.Physiol.* 195, 301-310, 1958.

Barnum, C.P., Jardetzky, C.D. and Halberg, F.: Nucleic acid synthesis in regenerating liver. Tex.Rep. Biol.Med. 15, 134-147, 1957.

Bengmark, S. and Olsson, R.: Experimental study of liver healing after partial hepatectomy. - Special regard to the changes in content of liver glutamic pyruvic transaminase. Acta hepatosplen. 10, 283-293, 1963.

Bogdanov, G.N. and Shmonina, V.M.: Metabolism of nucleic acids in hepatomas with a different degree of differentiation. Biol.Bull.Acad.Sci. USSR 5 (3), 367-371, 1978.

Brues, A.M., Drury, D.R. and Brues, M.C.: A quantitative study of cell growth in regenerating liver. Arch. Path. 22, 658-673, 1936.

Bryant, B.J.: The incorporation of tritium from thymidine into proteins of the mouse. J.Cell.Biol. 29, 29-36, 1966.

Bucher, N.L.R.: Experimental aspects of hepatic regeneration. New Engl.J.Med.277, 686-695, 1967 (a).

Bucher, N.L.R.: Experimental aspects of hepatic regeneration (concluded). New Engl.J. Med. 277, 738-345, 1967 (b).

Bucher, N.L.R.: Regeneration of mammalian liver. Intern.Rev.Cytol. 15, 245-300, 1963.

Bucher, N.L.R., Patel, U. and Cohen, S.: Hormonal factors concerned with liver regeneration. In: Hepatotrophic factors CIBA Found.Symp. 55, new series, 95-107, 1978.

Bucher, N.L.R. and Swaffield, M.N.: The rate of incorporation of labeled thymidine into the deoxyribonucleic acid of regenerating rat liver in relation to the amount of liver excised. Cancer Res. 24, 1611-1625, 1964.

Bucher, N.L.B., Swaffield, M.N. and DiTroia, J.F.: The influence of age upon the incorporation of thymidine 2-C¹⁴ into the DNA of regenerating rat liver. Cancer Res. 24, 509-512, 1964.

Bullock, L.P. and Bardin, C.W.: Factors regulating the androgenic action of progestins in mouse kidney. Adv.Exp.Med.Biol. 117, 281-295, 1979.

Bullough, W.S.: Mitotic and functional homeostasis: A speculative review. Cancer Res. 25, 1684-1727, 1965.

Bullough, W.S.: The effect of a restricted diet on mitotic activity in the mouse. Brit.J.Cancer 3, 275-282, 1949.

Bullough, W.S.: Mitotic activity in the adult male mouse, musculus L. The diurnal cycles and their relation to waking and sleeping. Proc.Roy.Soc.B. 135, 212-233, 1948.

Carlsson, R., Engvall, E., Freeman, A. and Ruoslahti, E.: Laminin and fibronectin in cell adhesion: Enhanced adhesion of cells from regenerating liver to laminin. Proc. Natl.Acad.Sci.USA 78 (4), 2403-2406, 1981.

Carthew, P.: Inhibition of the mitotic response in regenerating mouse liver during viral hepatitis. Infect.Immun. 33 (2), 641-642, 1981 a.

Carthew, P.: The pathogenesis of chronic viral hepatitis in the nude mouse and its influence on liver regeneration after partial hepatectomy. Br.J.Exp.Path. 62 (6), 631-637, 1981 (b).

Cheng, M., Conner, M.K. and Alarie, Y.: Multicellular in vivo sister-chromatid exchanges induced by urethane. Mutat.Res. 88, 223-231, 1981 (a).

Cheng, M., Conner, M.K. and Alarie, Y.: Potency of some carbamates as multiple tissue sister chromatid exchange inducers and comparison with known carcinogenic activities. Cancer Res. 41, 4489-4492, 1981(b).

Chernovskaia, T.V., Liubimova, E.V. and Lerman, M.I.: Metabolism of mRNA in regenerating mouse liver: Acceleration of the processing and decay of mRNA. Mol.Biol.(Mosk), 10, 1361-1368, 1976.

Chernozemski, I.N. and Warwick, G.P.: Liver regeneration and induction of hepatomas in B6AF₁ mice by urethan. Cancer Res. 30, 2685-2690, 1970.

Conner, M.K., Alarie, Y. and Dombroske, R.L.: Sister chromatid exchange in murine alveolar macrophages, regenerating liver and bone marrow cells - a simultaneous multicellular in vivo assay. Chromosoma 74, 51-53, 1979 (a).

Conner, M.K., Alarie, Y. and Dombroske, R.L.: Sister chromatid exchange in regenerating liver and bone marrow cells of mice exposed to styrene. Toxicol.Appl. Pharmacol. 50, 365-367, 1979 (b).

Cook, M.J.: The anatomy of the laboratory mouse.
Academic Press London - New York, 1965.

Date, P.A., Gothoskar, S.V. and Bhide, S.V.: Effect of partial hepatectomy on tumor incidence and metabolism of mice fed thioacetamide. J.Natl.Cancer Inst. 56, 493-397, 1976.

Diderholm, H., Fichtelius, K,-E. and Linder, O.: Availability time of ^3H -labe after administration of ^3H -thymidine in vivo. Exp.Cell.Res. 27, 431-435, 1962.

Dixit, A. and Rao, A.R.: Influence of ascorbic acid on action of DMBY on DNA, RNA and protein levels in mouse liver following partial hepatectomy. Indian.J. Exp.Biol. 18, 1494-1496, 1980.

Echave Llanos, J.M., Aloisso, M.D., Souto, M., Balduzzi, R. and Surur, J.M.: Circadian variations of DNA synthesis, mitotic activity, and cell size of hepatocyte population in young immature male mouse growing liver. Virchows Arch. Abt. B Zellpath. 8, 309-317, 1971 (b).

Echave Llanos, J.M. and Bade, E.G.: Variation in the water and dry matter content of the liver during the second day of posthepatectomy regeneration. Naturwissenschaften 50, 97-98, 1963.

Echave Llanos, J.M. and Epee de Vaccaro, M.E.: Circadian rhythm in blood glucose levels in normal and hepatectomized mice. J.Interdiscipl.Cycle.Res. 3, 25-32, 1972.

Echave Llanos, J.M. and Gomez Dumm, C.L.A.: Ultrastructure of STH-cells of the pars distalis of castrated male mice after hepatectomy. Z.Zellforsch. 144, 31-35, 1973.

Echave Llanos, J.M., Gomez Dumm, C.L.A. and Nessi, A.C.: Ultrastructure of STH-cells of the pars distalis of hepatectomized mice. Z.Zellforsch. 113, 29-38, 1971(a).

Echave Llanos, J.M., Gomez Dumm, C.L.A. and Sürur, J.M.: Growth hormone release after hepatectomy. Experientia Basel 27, 574, 1971 (a).

Echave Llanos, J.M. and Nash, R.E.: Mitotic circadian rhythm in a fast-growing and slow-growing hepatoma: mitotic rhythm in hepatomas. J.Nat.Cancer Inst. 44, 581-585, 1970.

Echave Llanos, J.M. and Sáffe, I.E.: Incidence of spontaneous hepatomas in hepatectomized C3H/Mza male mice. Naturwissenschaften 50, 619, 1963.

Edwards, J.L. and Klein, R.E.: Cell renewal in adult mouse tissues. AM.J.Path. 38, 437-451, 1961.

Engelhardt, N.V., Lazareva, M.N., Abelev, G.I., Uryvaeva, I.V., Factor, V.M. and Brodsky, V.Y.: Detection of alpha-fetoprotein in mouse liver differentiated hepatocytes before their progression through S phase. Nature 263, 146-148, 1976.

Fabrikant, J.I.: The kinetics of cellular proliferation in regenerating liver. Cell Biol. 36, 551-565, 1968.

Fabrikant, J.I.: The effect of prior continuous irradiation on the G₂, M, and S phases of proliferating parenchymal cells in the regenerating liver. Radiation Res. 31, 304-314, 1967.

Fabrikant, J.I.: Cell proliferation in the regenerating liver and the effect of prior continuous irradiation. Ph.D.Thesis, University of London, 1964.

Faktor, V.M.: A study of radioactivity of acid-soluble fraction of the liver after ³H-thymidine injection aimed to inquire into the causes of late labelling of DNA. Tsitologiya 20 (6) 670-675, 1978.

Faktor, V.M.: The mitotic cycle of hepatocytes of the regenerating mouse liver dividing at the beginning and end of the proliferation period. Bull.Exp.Biol.Med. 72, 97-99, 1971.

Faktor, V.M. and Uryvaeva, I.V.: Polyploidization of mouse hepatocytes after repeated exposure to carbon tetrachloride. Bull.Exp.Biol.Med. 90, 1605-1608, 1980.

Faktor, V.M., Uryvaeva, I.V., Sokolova, A.S., Chernov, V.A. and Brodsky, W.Y.: Kinetics of cellular proliferation in regenerating mouse liver pretreated with the alkylating drug dipin. Virchows Arch. B Cell Path. 33, 187-197, 1980.

Faktor, V.M., Uryvaeva, I.V., Sokolova, A.S., Chernov, V.A. and Brodsky, W.Y.: Effect of the alkylating agent dipin on the induced proliferation of hepatocytes. I. The kinetics of the cell population. Tsitologiya, 21(5), 541-547, 1979.

Finbow, M., Yancey, S.B., Johnson, R. and Revel, J.P.: Independent lines of evidence suggesting a major gap junctional protein with a molecular weight of 26,000. Proc.Natl.Acad.Sci USA, 77 (2), 970-974, 1980.

Fishback, F.C.: A morphologic study of regeneration of the liver after partial removal. Arch.Path. 7, 955-977, 1929.

Froud, M.D.: Studies on the arterial system of three inbred strains of mice. J.Morph. 104, 441-478, 1959.

Gambarov, S.S. and Iudina, N.V.: Effect of partial hepatectomy on the induction of cells inhibiting development of humoral immune response. Bull.Exp.Biol. Med. 89 (1), 70-71, 1980.

Gel'shtein, V.I.: Mouse liver regeneration in the process of experimental carcinogenesis. Federation Proc. 23, 358-361, 1964, bzw. Voprosy Onkologii, 9 (4), 61-64, 1963.

Gerhard, H., Schultze, B. und Maurer, W.: Quantitative Untersuchungen über Wachstum und Polyploidisierung bei der Regeneration der CCl₄-Leber der Maus. Virch.Arch. Abt. B. Zellpath. 14, 345-359, 1973.

Gilbert, C.W.: The labelled mitoses curve and the estimation of the parameters of the cell cycle. Cell Tissue Kinet. 5, 53-63, 1972.

Gleiberman, A.S., Khramkova, N.I. and Beloshapkina, T.D.: Liver structure as a possible factor in the regulation of alpha-fetoprotein synthesis. Bull.Exp.Biol.Med. 87 (6), 575-579, 1979.

Gleiberman, A.S.: Localization of albumin, transferrin and alpha-fetoprotein in normal and regenerating mouse liver. Bull.Exp.Biol.Med. 85 (5), 689-693, 1978.

Gluck, T.: Über die Bedeutung physiologisch-chirurgischer Experimente an der Leber. Archiv für klinische Chirurgie 29, 139-145, 1883.

Gomez Dumm, C.L., Souto, M. and Gagliardino, J.J.: Mechanism of the ultrastructural changes induced by partial hepatectomy in the STH cells of mice. Cell Tissue Res. 206, 333-339, 1980.

Grimmel, K., Paulini, K., Rakow, L. und Beneke, G.: Muß die Fettleber als ein vorgeschädigtes Organ aufgefaßt werden? Regeneration der Leber nach Teilhepatektomie bei normalgewichtigen und fettsüchtigen Mäusen. Med. Welt 25, 1930-1934, 1974.

Grisham, J.W.: A morphologic study of deoxyribonucleic acid synthesis and cell proliferation in regenerating rat liver; autoradiography with thymidine- H^3 . Cancer Res. 22, 842-849, 1962.

Grisham, J.W.: Inhibitory effect of tritiated thymidine on regeneration of the liver in the young rat. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 105, 555-558, 1960.

Grözinger, R.-D.: Temporäre, partielle Ischämie als Proliferationsreiz für das Leberparenchym. Dissertation, Universität München, 1971.

Grogan, D.E., Lane, M., Liebelt, R.A. and Smith, F.E.: The effect of partial hepatectomy on the metabolism of urethan in young adult mice. Cancer Res. 30, 1806-1811, 1970.

Günther, G.; Hübner, K. und Paul, A.: Mitose-Rhythmen der Leber nach Teilhepatektomie. Virchows Arch. Abt. B Zellpath. 1, 69-70, 1968.

Hagemann, E.: Ratte und Maus. Versuchstiere in der Forschung. Walter de Gruyter & Co., Berlin, 1960.

Halberg, F. and Barnum, C.P.: Continuous light or darkness and circadian periodic mitosis and metabolism in C and D₈ mice. Am. J. Physiol. 201, 227-230, 1961.

Hartmann, A.A.: Zellproliferation und Cancerogenese: Untersuchungen an der Rattenleber nach zweimaliger Hepatektomie und Zellsynchronisation durch Hydroxyharnstoff. Dissertation Universität München, 1981.

Hays, E.F., Firkin, F.C., Koga, Y. and Hays, D.M.: Hemopoietic colony forming cells in regenerating mouse liver. J. Cell. Physiol. 86, 213-222, 1975.

Heby, O. and Lewan, L.: Putrescine and polyamines in relation to nucleic acids in mouse liver after partial hepatectomy. Virchows Arch. Abt. B Zellpath. 8, 58-66, 1971.

Heininger, H.J., Friedrich, G., Feinendegen, L.E. and Cantelmo, F.: Reutilization of 5-¹²⁵I-Iodo-2-deoxyuridine and ³H-thymidine in regenerating liver of mice. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 137, 1381-1384, 1971.

Hepatotrophic Factors: Ciba Fndn. Symp. 55, new series, Elsevier; Amsterdam, Oxford New York, 1978.

Higgins, G.M. and Anderson, R.M.: Experimental pathology of the liver 1. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. Arch. Path. 12, 186-202, 1931.

Higgins, G.M., Berkson, J. and Flock, E.: The diurnal cycle in the liver of the white rat II. Food, a factor in its determination. Am.J.Physiol. 105, 177-186, 1933.

Hinrichs, H.R., Peterson, R.O. and Baserga, R.: Incorporation of thymidine into DNA of mouse organs. Arch. Path. 78, 245-253, 1964.

Hoffmann, G.: Kurzer Abriß der Anatomie und Physiologie der Laboratoriumstiere. Hund, Katze, Frettchen, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte, Maus, Goldhamster. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1956.

Hollander, C.F. and Bentvelzen, P.: Enhancement of urethan induction of hepatomas in mice by prior partial hepatectomy. J.Natl.Cancer Inst. 41, 1303-1306, 1968.

Hsu Kuans-Hua: Bull.Exp.Biol.Med. 5, 116, 1962.

Hughes, W.L., Bond, V.P., Brecher, G., Cronkite, E.P., Painter, R.B., Quastler, H. and Sherman, F.G.: Cellular proliferation in the mouse as revealed by autoradiography with tritiated thymidine. Proc.Nat.Aca.Sci. (Wash.) 44, 476-483, 1958.

Itze, L.: Makromolecular synthetic activity in mice (C57BL x C3H) regenerating liver before ethylnitrosourea inception. Fol.Veter. 17, 279-291, 1973.

Itze, L., Vesselinovitch, S.D. and Rao, K.V.N.: Inter and intra diurnal variations of DNA, RNA and protein synthetic activity in newborn, infant and young adult mouse liver. *Physiol. Bohemoslov.* 25, 289-293, 1976.

Itze, L.; Vesselinovitch, S.D. and Rao, K.V.N.: Macromolecular turnover in mice (C57BL x C3H) liver, thymus and kidney after partial hepatectomy. *Physiol. Bohemoslov.* 24, 7-18, 1975.

Itze, L., Vesselinovitch, S.D. and Rao, K.V.N.: Estimation of the rate of DNA in newborn, regenerating and intact mice liver. *Physiol. Bohemoslov.* 22, 457-460, 1973.

Itze, L., Vesselinovitch, S.D., Rao, K.V.N., Hruban, Z. and Itzeova, V.: Macromolecular synthetic activity in mice regenerating liver after ethylnitrosourea injection. *Physiol. Bohemoslov.* 28, 151-159, 1979.

Jaffe, J.J.: Diurnal mitotic periodicity in regenerating rat liver. *Anat. Rec.* 120, 935-954, 1954.

Jalanko, H.: Alpha-fetoprotein and gamma-glutamyltranspeptidase in mice. Effect of RAF gene. *Int.J.Cancer* 24, 394-397, 1979.

Jardetsky, C.D.: Kinetic studies on the nucleic acids of regenerating mouse liver. Ph.D.Thesis, University of Minnesota, Minneapolis. 1955.

Johnson, H.A.: Liver regeneration and the "Critical Mass" hypothesis. *Am.J.Path.* 57, 1-15, 1969.

Kalashnikova, M.M.: Physiological and reparative regeneration of the mitochondria. *Bull.Exp.Biol.Med.* 88 (7), 84-87, 1979.

Kaznacheev, V.P. and Maianky, D.N.: Current concepts concerning the mononuclear phagocyte system. Usp.Sovrem. Biol. 86 (3), 415-431, 1978.

Klinge, O. und Mathyl, J.: Tageszeitliche Mitose-Rhythmen in der teilhektomierten Rattenleber. Virchows Arch. Abt. B Zellpath. 2, 154-162, 1969.

Kolpashchikova, I.F.: Effect of transplantation of thymus, bone marrow and spleen cells on the regenerative processes in pathologically changed liver. Bull. Exp.Biol.Med. 88 (10), 477-480, 1979.

Kolpashchikova, I.F.: Role of lymphoid cells of the immune system in the genesis of kidney diseases. Bull. Exp.Biol.Med. 85 (4), 410-412, 1978.

Krasilnikova, N.V.: The daily mitotic rhythms in different organs of white mice and rat embryos. Bull.Exp. Biol.Med. 56 (8), 93-97, 1962.

Kuhlmann, W.D.: Immunoperoxidase labelling of alpha₁-fetoprotein (AFP) in normal and regenerating livers of a low and a high AFP producing mouse strain. Histochemistry 64, 67-75, 1979.

Kuhlmann, W.D. and Krischan, R.: Resin embedment of organs and postembedment localization of antigens by immunoperoxidase methods. Histochemistry 72, 377-389, 1981.

Lane, M., Liebelt, A., Calvert, J. and Liebelt, R.A.: Effect of partial hepatectomy on tumor incidence in BALB/c mice treated with urethan. Cancer Res. 30, 1812-1816, 1970.

Lane, M., Liebelt, A., Calvert, J. and Liebelt, R.A.: Effect of partial hepatectomy on tumor incidence in BALB/c mice treated with urethan. Fed.Proc. 26, 625, 1967.

Lahtiharju, A. and Teir, H.: Specific increase in the utilisation of ^3H -thymidine by liver cells in hepatectomised mice following injection of autolytic liver tissue. Exp.Cell.Res. 34, 205-207, 1964.

Lazareva, M.N.: Alpha-fetoprotein production by the synchronized regenerating murine liver. Its independence on the phases of the mitotic cycle. Oncodevelop. Biol.Med. 2, 89-99, 1981.

Lazareva, M.N.: Alpha-fetoprotein production in regenerating mouse liver synchronized in vivo. Bull.Exp. Biol.Med. 89 (3), 346-349, 1980.

Leduc, E.H.: Regeneration of the liver. Aus: The liver von Rouiller, C. (ed) Acad.Press Inc. New York, 63-89, 1964.

Leduc, E.H.: Mitotic activity in the liver of the mouse during inanition followed by refeeding with different levels of protein. Am.J.Anat. 84, 397-430, 1949.

Lennartz, K.H.: Grundlagen, Technik und Anwendungsreich der Autoradiographie. MTA 4, 153-163, 1978.

Lesch, R. und Reutter, W. (Hrsg.): Liver regeneration after experimental injury. III. Workshop on Experimental Liver Injury, Freiburg i.Br; Stratton International Medical Book Corporation, 1973.

Leshner, S., Stroud, A.N. and Brues, A.M.: The effects of chronic irradiation on DNA-synthesis in regenerating mouse liver. Cancer Res. 20, 1341-1346, 1960.

Lewan, L.: Nuclear proliferation and the amount of DNA per parenchymal nucleus during mouse liver regeneration. Virch.Arch.B. Zellpath. 9, 280-291, 1971.

Lewan, L., Yngner, T. and Engelbrecht, C.: Effects of partial hepatectomy on the utilization of ^3H -thymidine in mice. Int.J.Bioch. 6, 775-782, 1975.

Lillehaug, J.R., Mondal S. and Heidelberger, C.: Establishment of epithelial cell lines from adult mouse regenerating liver. In Vitro, 15, 910-916, 1979.

Liozner, L.D. and Markelova, I.V.: Mitotic cycle of hepatocytes in the regenerating liver. Bull.Exp.Biol. Med. 4, 445-448, 1971.

Loginov, A.S., Speranskii, M.D., Matyushina, E.D. and Aruin, I.: Effect of human blood serum and cirrhotic liver extract on regeneration of the mouse liver after partial hepatectomy. Bull.Exp.Biol.Med. 90 (8), 242-244, 1980.

Loginov, A.S., Speranskii, M.D., Aruin, L.I., Matyushina, E.D. and Magnitskii, G.S.: Chalcones of the liver. Bull. Exp.Biol.Med. 82 (12), 1482-1484, 1976.

Lorup, C.: Nuclear and cytoplasmic RNase-Activity in regenerating mouse liver. Virchows.Arch.Abt. B Zellpath. 24, 41-51, 1977 (a).

Lorup, C.: An autoradiographic study of the ^3H -uridine and ^3H -thymidine incorporation in the regenerating mouse liver. Cell Tissue Kinet. 10, 477-485, 1977 (b).

Mani, N.: Die historischen Grundlagen der Leberforschung II. Teil: Die Geschichte der Leberforschung von Galen bis Claude Bernard. Schwabe u. Co.-Verlag, Basel/Stuttgart, 1967.

Mani, N.: Die Vorstellungen über Anatomie, Physiologie und Pathologie der Leber in der Antike. Dissertation. Med. Fak. Univ. Basel, Basel, 1959.

Markelova, J.V. and Liozner, L.D.: Bull. Exp. Biol. Med. 12, 72, 1969.

Martínez-Sales, V. and Baguena, J.: Changes in non-histone proteins during mouse liver regeneration. Cell. Mol. Biol. 27, 223-229, 1981.

Maurer, W., Gerhard, H. und Schultze, B.: Quantitatives Modell der Regeneration der CCl_4 -Leber der Maus. Virch. Arch. Abt. B Zellpath. 14, 361-371, 1973.

Maurer-Schultze, B.: Die Bedeutung der quantitativen Autoradiographie für zellkinetische Untersuchungen. Acta Histochem. (Suppl.), Jena, 16, 25-37, 1976.

v. Meister, V.: Recreation des Lebergewebes nach Abtragung ganzer Leberlappen. Beitr. Path. Anat. 15, 1-116, 1894.

Miller, E.C., Kadlubar, F.F., Miller, J.A., Pitot, H.C. and Drinkwater, N.R.: The N-hydroxy metabolites of N-methyl-4-aminoazobenzene and related dyes as proximate carcinogens in the rat and mouse. Cancer Res. 39, 3411-3418, 1979.

Mohanty, M., Das, P.K., Mittal, A. and Nayak, N.C.: Cellular basis of induced alpha-fetoprotein synthesis by hepatocytes of adult mouse after hepatotoxic injury and partial hepatectomy. *Int.J.Cancer*, 78, 22, 181-188, 1978.

Motlokh, N.N.: Cytology and biochemistry of the mitochondria of regenerating liver. *USP Sovrem. Biol.* 86 (1), 114-128, 1978.

Mushinski, J.F. and Marini, M.: Tumor-associated phenylalanyl transfer RNA found in a wide spectrum of rat and mouse tumors but absent in normal adult, fetal, and regenerating tissues. *Cancer Res.* 39, 1253-1258, 1979.

Oberley, L.W., Bize, I.B., Sahu, S.K., Chan Leuthauser, W.H. and Gruber, H.E.: Superoxide dismutase activity of normal murine liver, regenerating liver, and H6 hepatoma. *J.Natl.Cancer Inst.* 61, 375-379, 1978.

Oehler, W., Hämmerling, W. und Büchner, F.: Der zeitliche Ablauf und das Ausmaß der Desoxyribonukleinsäure-Synthese in der regenerierenden Leber der Ratte nach Teilhepatektomie. *Beitr.Pathol.Anat.Allg.Pathol.* 126, 91-112, 1962.

Onishchenko, G.E.: On the consistence between the number of centrioles and the ploidy in hepatocytes in the mouse liver. *Tsitologiia* 20 (4), 395-399, 1978.

Osipova, T.V., Bukhman, V.M. and Svet-Moldavsky, G.I.A.: Kinetics of hematopoietic stem cells in the bone marrow of hepatectomized mice. *Bull.Exp.Biol.Med.* 85 (2), 218-219, 1978.

Parry, E.W.: Effect of Ehrlich ascites tumor on the clinical course and pathology of mice having carbon tetrachloride-induced hepato-renal necrosis. *Gan.* 69 (2), 159-166, 1978.

Parry, E.W.: Differentiation by colchicine and vincristine sulphate of regenerative hepatocellular mitosis and tumour-associated hepatocellular mitosis. *Gan.* 68 (5), 681-648, 1977.

Peters, R.: Die Mitosehäufigkeit in der Rattenleber in Abhängigkeit von der Tageszeit, dem Gewicht der Tiere und der Ernährung. *Z.Naturforschg.* 17 b, 164-168, 1962 (a).

Peters, R.: Die Mitoseaktivität in der regenerierenden Leber von Ratten in Abhängigkeit von der Außentemperatur. *Z.Naturforschg.* 17 b, 169-172, 1962 (b).

Pilgrim, C., Lennartz, K.J., Wegener, K., Hollweg, S. und Maurer, W.: Autoradiographische Untersuchung über tageszeitliche Schwankungen des H-3-Index und des Mitose-Index bei Zellarten der ausgewachsenen Maus, des Ratten-Fetus sowie bei Ascites-Tumorzellen. *Z.Zell- u. Tierforschg.* 68, 138-154, 1965.

Pilgrim, C. und Maurer, W.: Autoradiographische Untersuchung über die Konstanz der DNS-Verdopplungs-Dauer bei Zellarten von Maus und Ratte durch Doppelmarkierung mit ^3H - und ^{14}C -Thymin. *Exp.Cell.Res.* 37, 183-199, 1965.

Pilgrim, C. und Maurer, W.: Autoradiographische Bestimmung der DNS-Verdopplungszeit verschiedener Zellarten von Maus und Ratte bei Doppelmarkierung mit ^3H - und ^{14}C -Thymin. *Naturwiss.* 49, 544-545, 1962.

v.Podwyszożki, W.: Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Drüsengewebe. Erster Theil. Untersuchungen über die Regeneration des Lebergewebes. Zieglers Beitr. Pathol. Anat. Physiol. 1, 264-350, 1886.

Poltoranina, V.S.: Induction of alpha-fetoprotein synthesis in nonproliferating hepatocytes. Bull.Exp.Biol. Med. 91 (2), 212-215, 1981.

Poltoranina, V.S. and Sorokina, T.V.: Alpha-fetoprotein synthesis during liver regeneration in adult mice of different strains. Bull.Exp.Biol.Med. 86 (7), 71-75, 1978.

Ponfick, E.: Experimentelle Beiträge zur Pathologie der Leber. Virch.Arch.Path.Anat. 118, 209-249 und 119, 193-240, 1889.

Potter, V.R., Baril, E.F., Watanabe, M. and Whittle, E.D.: Systematic oscillations in metabolic functions in liver from rats adapted to controlled feeding schedules. Fed.proc. 27, 1238-1245, 1968.

Potter, V.R., Gebert, R.A., Pitot, H.C., Peraina, C., Lamar, C., Leshner, S. and Morris, H.P.: Systematic Oscillations in metabolic activity in rat liver and in hepatomas I. Morris hepatoma No. 7793. Cancer Res. 26, 1547-1560, 1966.

Pound, A.W.: Carcinogenesis and cell proliferation. New Zealand Med.J. 67, 88-95, 1967. (nach Chernozemski und Warwick 1970) bzw. 67, 88-99, 1968 (nach Lane et al. 1970).

Pound, A.W. and McGuire, L.J.: Influence of repeated liver regeneration on hepatic carcinogenesis by diethylnitrosamine in mice. Br.J.Cancer 37, 595-602, 1978.

Quastler, H. and Sherman, F.G.: Cell population kinetics in the intestinal epithelium of the mouse. Exp. Cell.Res. 17, 420-438, 1959.

Rabes, H.M.: 3. Proliferative Vorgänge während der Frühstadien der malignen Transformation. Proliferative processes during the early stages of malignant transformation. Verh.Dtsch.Ges.Path. 63, 18-39, 1979.

Rabes, H.M.: Kinetics of hepatocellular proliferation as a function of the microvascular structure and functional state of the liver. In: Hepatotrophic Factors. Ciba Found.Symp. 55 (new series), 31-59, 1978.

Rabes, H.M.: Kinetics of hepatocellular proliferation after partial resection of the liver. In: Popper, H. and Schaffner, F. (eds), Progress in Liver Diseases Vol. V, 83-99, Grune and Stratton, New York, San Francisco, London, 1976.

Rabes, H.M.: Untersuchungen zur humoralen Regulation bei regenerativem und malignem Wachstum. Studies on humoral regulation in regenerative and malignant growth. Veröffentlichungen aus der morphologischen Pathologie 73, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1-115, 1967.

Rabes, H.M. und Brändle, H.: Beziehungen zwischen RNS- und DNS-Synthese bei der Leberzellproliferation nach partieller Hepatektomie. Virch.Arch.Abt. B Zellpath. 1, 317-322, 1968.

Rabes, H.M., Bücher, T., Hartmann, A., Linke, I. and Dünwald, M.: Clonal growth of carcinogen-induced enzyme-deficient preneoplastic cell populations in mouse liver. *Cancer Res.* 42, 3320-3327, 1982.

Rabes, H.M., Iseler, G., Czichos, S. and Tuczek, H.V.: Synchronization of hepatocellular DNA synthesis in regenerating rat liver by continuous infusion of hydroxyurea. *Cancer Res.* 37, 1105-1111, 1977.

Rabes, H.M. und Tuczek, H.V.: Quantitative autoradiographische Untersuchung zur Heterogenität der Leberzellproliferation nach partieller Hepatektomie. *Virch. Arch. Abt. B* 6, 302-312, 1970.

Rabes, H.M. und Tuczek, H.V.: Topik der DNS-Synthese nach Teilhepatektomie. *Naturwiss.* 54, 229-230, 1967.

Rabes, H.M., Tuczek, H.V. und Brändle, H.: Allylformiatvergiftung bei experimentell ausgelöster Leberregeneration. *Klin.Wschr.* 46, 450-451, 1968.

Rabes, H.M., Tuczek, H.V. and Wirsching, R.: Kinetics of hepatectomy as a function of structural and biochemical heterogeneity of the rat liver. In: *Liver Regeneration after Experimental Injury. III Workshop of Experimental Liver Injury*, edited by R. Lesch and W. Reutter, Freiburg, Stratton, Intercontinental Book Corporation, 1973.

Rabes, H.M., Wirsching, R. und Tuczek, H.V.: Dauer des Leberzellzyklus nach partieller Hepatektomie. *Naturwissenschaften* 59, 221-222, 1972.

Rabes, H.M., Wirsching, R., Tuczek, H.V. and Iseler, G.: Analysis of cell cycle compartments of hepatocytes after partial hepatectomy. *Cell Tissue Kinet.* 9, 12-30, 1972.

Rajewsky, M.F.: Proliferative parameters of mammalian cell systems and their rôle in tumor growth and carcinogenesis. Z.Krebsforsch. 78, 12-30, 1972.

Rappaport, A.M.: The microcirculatory acinar concept of normal and pathological hepatic structure. Beitr. Path. 157, 215-243, 1976.

Revich, G.G. and Mordukhovich, K.I.: Incorporation of ^{14}C -lysine and ^3H -thymidine in mitochondria of regenerating liver of mice. Vopr.Med.Chim. 74/20/1, 20-21, 1972.

Revich, G.G., Savina, M.I. and Toguzov, R.T.: Changes in the content of different nuclear proteins and DNA from diploid and polyploid hepatocytes in regenerating liver of mice. Biochimiya 40 (4), 769-774, 1975.

Robert, G.T. and Allen, J.W.: Tissue-specific induction of sister chromatid exchanges by ethyl carbamate in mice. Environ Mutagen, 2 (1), 17-26, 1980.

Rosene, G.L.: Alteration of tumor cell and hepatic parenchymal cell mitotic rates in tumor-injected partially hepatectomized mice. Cancer Res. 28, 1469-1477, 1968.

Russo, J. and Echave Llanos, J.M.: Twenty-four-hour rhythm in the mitotic activity and in the water and dry matter content of regenerating liver. Z.Zellforsch. 61, 824-828, 1964.

Sachs, L.: Statistische Auswertungsmethoden, 2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1969.

Schreck, R.R. and Latt, S.A.: Comparison of benzo(a) pyrene metabolism and sister chromatid exchange induction in mice. *Nature*, 288, 407-408, 1980.

Schulte-Hermann, R.: Role of feeding and light schedules for the timing of the diurnal rhythm of cell proliferation in the liver. In: Liver Regeneration after Experimental Injury. III Workshop of Experimental Liver Injury, edited bei R. Lesch and W. Reutter, Stratton International Book Corporation, 1973.

Schultze, B., Gerhard, H. and Maurer, W.: Quantitative model of liver regeneration in the mouse after CCl_4 intoxication. In: Liver Regeneration after Experimental Injury. III Workshop of Experimental Liver Injury, edited bei R. Lesch and W. Reutter, Stratton International Book Corporation, 1973. (a).

Schultze, B., Gerhard, H., Schump, E. und Maurer, W.: Autoradiographische Untersuchung über die Proliferation der Hepatocyten bei der Regeneration der CCl_4 -Leber der Maus. *Virch. Arch. B. Abt. Zellpath.* 14, 329-343, 1973 (b).

Sergeev, A.V.: Effect of diketopiperazin on regeneration of rat liver tissue after partial hepatectomy. *Vopr. Med. Chim.* 23 (5), 601-606, 1977.

Siatkin, S.P.: Synthesis of polyamine hydrochlorides and their oxidative deamination by diamine oxidase from rapidly growing tissues. *Vopr. Med. Chim.* 26 (3), 322-325, 1980.

Siatkin, S.P. and Berezov, T.T.: Rapid spectrophotometric method for determining ornithine decarboxylase using 2,4-dinitrofluorobenzene. *Vopr. Med. Chim.* 26 (4), 561-564, 1980.

Siess, M. und Stegmann, H.: Meßtechnische Untersuchungen über das Wachstum der Leber der weißen Maus als Grundlage für morphologisch-funktionelle Studien. Virch.Arch.Path.Anat. 318, 534-574, 1950.

Simpson, G.E.C: and Finckh, E.S.: The pattern of regeneration of rat liver after repeated partial hepatectomies. J.Pathol. Bacteriol. 86, 361-370, 1963.

Sobotka, L., Simek, J., Dvorackova, I. and Nouza, K.: Influence of antithymocytic serum on the regenerating activity of the liver after partial hepatectomy in mice. Czech.Med. 3 (4), 271-279, 1980.

Steel, G.G.: Growth kinetics of tumours. Cell population kinetics in relation to the growth and treatment of cancer. Clarendon Press Oxford, 1977.

Stöcker, E.: Der Proliferationsmodus in Niere und Leber. Verh. Dtsch. Ges. Path. 50, 53-74, 1966.

Stolar, Ch.J.H. and Anderson, K.D.: Growth of mouse hepatoma following liver resection. J.Pediatr. Surg. 15 (4), 513-516, 1980.

Straube, R.L. and Patt, H.M.: Regeneration following partial hepatectomy as a function of age in the mouse. Fed. Proc. 20, 286, 1961.

Streffer, C. and Scholz, G.: Metabolism of pyridine nucleotides and its relation to DNA synthesis in regenerating mouse liver. Hoppe-Seyler's Z. Physiol.Chem. 353, 1855-1862, 1972.

Strom, S.C., Jirtle, R.L., Jones, R.S., Novicki, D.L., Rosenberg, M.R., Novotny, A., Irons, G., McLain, J.R. and Michaelopoulos, G.: Isolation, culture, and transplantation of human hepatocytes. JNCI, 68 (5), 771-778, 1982.

Tarasova, N.I., Vanin, A.F., Burbaev, D.S., Logvinenko, E.V. and Kovalenko, O.A.: Paramagnetic properties of mouse regenerated liver. Biofizika. 25 (3), 555-558, 1980.

Teir, H.: Wachstumsfördernde Wirkung autolytischen und nekrotischen Gewebes. Verh.Dtsch.Ges.Path. 45, 150-154, 1961.

Theologides, A. and Zaki, G.F.: Mitotic index in the regenerating liver of tumor-bearing mice. Cancer Res. 29, 1913-1915, 1969.

Tompa, A., Lapis, K. and Szende, B.: Light and electron microscopic study of hemorrhagic hepatitis induced by trimethyllysine and D-galctosamine. Exp.Pathol. (Jena) 13 (2-3), 118-129, 1977.

Trotter, N.L.: The effect of partial hepatectomy on subcutaneously transplanted hepatomas in mice. Cancer Res. 21, 778-782, 1961.

Tsuda, H., Sarma, D.S.R., Rajalakshmi, S., Zubroff, J., Farber, E., Batzinger, R.P., Young-Nam Cha and Bueding, E.: Induction of hepatic neoplastic lesions in mice with a single dose of hycanthone methanesulfonate after partial hepatectomy. Cancer Res. 39, 4491-4496, 1979.

Tuczek, H.-V.: Autoradiographische Untersuchungen zur Topik der RNA- und DNA-Synthese in der regenerierenden Leber. Dissertation, Universität München, 1970.

Tuczek, H.-V., Fritz, P., Wagner, T., Braun, U., Grau, A. and Wegner, G.: Synthesis of alpha-fetoprotein (AFP) and cell proliferation in regenerating livers of NMRI mice after partial hepatectomy. An immunohistochemical and autoradiographic study with ^3H -thymidine. Virchows Arch. (Cell Pathol.) 38, 229-237, 1981.

Tuczek, H.-V. und Rabes, H.M.: Autoradiographische und biochemische Untersuchungen zum Übertritt der Hepatocyten von der G_1 - in die S-Phase nach partieller Hepatektomie. Beziehungen zwischen Zellfluß, spezifischer Aktivität der DNA und Radioaktivität des niedermolekularen Pools nach ^3H -Thymidin-Markierung. Z.Zellforsch. 142, 399-408, 1973 (a).

Tuczek, H.-V. und Rabes, H.M.: Autoradiographische Untersuchungen über intralobuläre Differenzen der Flußrate von Hepatocyten in das S-Kompartiment in Frühstadien nach partieller Hepatektomie. Virchows Arch. Abt. B Zellpath. 15, 55-65, 1973 (b).

Tuczek, H.-V. und Rabes, H.M.: Verlust der Proliferationsfähigkeit der Hepatozyten nach subtotaler Hepatektomie. Experientia 27, 526, 1971.

Wilson, J.W.: diurnal rhythm of mitotic activity in the liver of the mouse. Anat. Rec. 101, 672-673, 1948.

Wilson, M.E., Stowell, R.E., Yokoyama, H.O. and Tsuboi, K.K.: Cytological changes in regenerating mouse liver. *Cancer Res.* 13, 86-92, 1953.

Wirsching, R.: Quantitative autoradiographische Untersuchung zur Kinetik der Leberzellproliferation nach partieller Hepatektomie. Dissertation, Universität München, 1974.

Wirsching, R. and Rabes, H.M.: Grain count threshold dependence of FLM curve pattern and cell cycle parameters of hepatocytes in vivo. *Cell Tissue Kinet.* 10, 487-496, 1977.

Yngner, T., Bengtsson, G., Carlberg, E., Engelbrecht, C. and Wielander, A.: Possible significance of changes in the energy metabolism for the release of liver lactate dehydrogenase and for the uptake and incorporation of (^{14}C)-orotic acid into liver ribonucleic acid after partial hepatectomy. *Expl. Cell Biol.* 48, 393-403, 1980.

Yngner, T., Carlberg, E., Lewan, L. and Engelbrecht, C.: Interrelations between uptake of (^{14}C)-orotic acid and labeling of UTP and RNA in rat and mouse liver after partial hepatectomy. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 360, 1069-1074, 1979 (a).

Yngner, T., Engelbrecht, C., Lewan, L. and Annerfeldt, J.-E.: Anabolism versus catabolism of (5- ^3H)uridine and its relationship to ribonucleic acid labelling in mouse liver after partial hepatectomy. *Biochem. J.* 178, 1-8, 1979 (b).

Yokoyama, H.O., Wilson, M.E., Tsuboi, K.K. and Stowell, R.E.: Regeneration of mouse liver after partial hepatectomy. Cancer Res. 13, 80-85, 1953.

Zentralinstitut für Versuchstiere: Jahresbericht des Zentralinstitutes für Versuchstiere, Lettow Vorbeck-Allee 57, D 3000 Hannover 91, 1981, 1982.

LEBENS LAUF

Am 10. April 1950 wurde ich als Sohn des Diplomkaufmannes Dr. Bruno Voigt und seiner Ehefrau Edith, geborene Heiden, in München geboren.

Nach 4 Jahren Volksschule besuchte ich das humanistische Gymnasium in München, das ich 1970 mit dem Abitur abschloß. Zunächst studierte ich zwei Jahre Betriebswirtschaftslehre, von 1972 bis 1978 Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Nach dem Staatsexamen war ich drei Jahre als chirurgischer Assistenzarzt in der Chirurgischen Klinik Dr. Rinecker und in der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder in München tätig, ein Jahr als wissenschaftliche Hilfskraft im Pathologischen Institut der Universität München. Seit Juli 1984 arbeite ich als urologischer Assistenzarzt (Chefarzt Priv. Doz. Dr. med. A. Schilling) im Städtischen Krankenhaus München Bogenhausen.

Ich bin seit 1978 verheiratet und habe mit meiner Frau Helga, geborene Gollwitzer, zwei Kinder, Anna und Moritz.

